November 1998
(edited November 1998)

Aluminum

Operational Guidance Value

There is no consistent, convincing evidence that aluminum in drinking water causes adverse health effects in humans, and aluminum does not affect the acceptance of drinking water by consumers or interfere with practices for supplying good water. Therefore, a health-based guideline or aesthetic objective has not been established for aluminum in drinking water.

In recognition of advancing research into the health effects of aluminum and in an exercise of the precautionary principle, water treatment plants using aluminum-based coagulants should optimize their operations to reduce residual aluminum levels in treated water to the lowest extent possible. For plants using aluminum-based coagulants, operational guidance values of less than 0.1 mg/L (100 µg/L) total aluminum for conventional treatment plants and less than 0.2 mg/L (200 µg/L) total aluminum for other types of treatment systems (e.g., direct or in-line filtration plants, lime softening plants) are recommended. These values are based on a 12-month running average of monthly samples.

Any attempt to minimize aluminum residuals must not compromise the effectiveness of disinfection processes (i.e., microbiological quality) or interfere with the removal of disinfection by-product precursors.

Identity, Use and Sources in the Environment

Aluminum is the most abundant metal on Earth, comprising about 8% of the Earth's crust. It is found in a variety of minerals, such as feldspars and micas, which, with time, weather to clays. Aluminum is chiefly mined as bauxite, a mineral containing 40–60% aluminum oxide (alumina). Aluminum is also found as a normal constituent of soil, plants and animal tissues.

Canada is the world's third largest producer of aluminum; in 1988, national production was estimated at 1.5 million tonnes. The metal is used for the production of a wide variety of articles, including building and construction materials, cans and packaging materials, vehicle parts and aircraft frames.[1] Salts of aluminum are used by the pharmaceutical industry as major ingredients of antacids and antidiarrhoeals. Aluminum is also used extensively as a food additive and as a component of food packaging materials. In addition, substantial amounts of aluminum salts (alum) are commonly added as flocculants during the treatment of drinking water.

Exposure

Because aluminum is ubiquitous in the environment and is used in a variety of products and processes, daily exposure of the general population to aluminum is inevitable.

Varying amounts of aluminum are present naturally in groundwater and surface water, including those used as sources of drinking water. The amount of aluminum in surface water varies, ranging from 0.012 to 2.25 mg/L in North American rivers.[2] Miller *et al.*[3] reported that aluminum is more likely to exist in surface water than in groundwater; only 9% of groundwaters had detectable amounts of aluminum (detection limit 0.014 mg/L), whereas 78% of surface waters had detectable aluminum.

Levels of aluminum in Canadian drinking water vary over a wide range. The highest levels in Canada have been recorded in Alberta, where, during 1987, the mean level in 10 major urban centres was 0.384 mg/L; one water sample attained a level of 6.08 mg/L.[4] In a 1987 survey in Ontario, aluminum levels in treated drinking water ranged from 0.003 to 4.6 mg/L, with a mean of 0.16 mg/L.[5] In Manitoba, aluminum levels of up to 1.79 mg/L have been recorded in the finished water of the distribution system, although the levels were mostly below 0.1 mg/L in the drinking water.[6] In Saskatchewan, the average dissolved aluminum concentration in Regina's drinking water is about 0.035 mg/L, whereas that in Saskatoon's drinking water is about 0.724 mg/L.[7] Thirty-five percent of shallow wells sampled at 17 sites in the Atlantic provinces in the fall of 1993 had high aluminum concentrations, ranging from 0.05 to 0.6 mg/L.[8] The global mean level of aluminum in distributed water in Canada, after treatment, has been reported to be 0.17 mg/L.[9] In a U.S. nationwide survey of 80 surface water treatment plants that used

alum, Letterman and Driscoll[10] reported a mean total aluminum concentration in the finished water of 0.085 mg/L.

Concentrations of aluminum in food range widely (means range from <0.001 to 69.5 mg/100 g), depending on the nature of the foodstuffs.[11] The highest levels are found in nuts, grains and dairy products, particularly processed cheeses. The tea plant accumulates large amounts of aluminum, which can leach from tea leaves[12]; aluminum concentrations in brewed tea tend to be in the range of 2–8 mg/L.[13] There is also potential for exposure from the ingestion of aluminum contained in over-the-counter drugs, including antacids[14,15] and buffered acetylsalicylic acid (aspirin); based on the recommended dose, the range of aluminum exposure from antacids has been given as 840–5000 mg/d[16] and as 120–7200 mg/d,[17] and that from buffered aspirin has been given as 126–728 mg/d[16] and as 200–1000 mg/d.[17] Aluminum leaching from cooking utensils, containers and packaging made of aluminum may also contribute to dietary exposure.[18]

The total intake of aluminum from all food sources (excluding over-the-counter drugs) for an adult is estimated to be 6 mg/d in the United Kingdom[19] and 8–9 and 7 mg/d (adult men and women, respectively) in the United States,[20] although higher daily intakes have been estimated.[21] Estimates of aluminum intakes ranged from 0.7 mg/d for six- to 11-month-old infants to 11.5 mg/d for 14- to 16-year-old males.[20] The 7–9 mg/d estimate is probably a reasonable assessment of Canadian intake, owing to the similar food habits and widespread exchange of food products in North America.

Average levels of aluminum in Canadian ambient air vary over a wide range. In rural locations, the range is from 0.013 $\mu g/m^3$ in Igloolik (Arctic)[22] to 1.42 $\mu g/m^3$ in Stony Plain, Alberta.[23] In urban locations, the range is from about 0.17 $\mu g/m^3$ in Victoria, B.C.[24] to 3.6 $\mu g/m^3$ in Edmonton, Alberta.[23] Atmospheric aluminum concentrations in industrial areas are often in the milligram per cubic metre range. The highest levels in ambient air in Canada have been recorded in Edmonton (8.8 $\mu g/m^3$).[23] Using a 1981–1983 concentration range in ambient air in Ontario of 0.01–0.54 $\mu g/m^3$,[25] Van Oostdam *et al.*[26] calculated a daily exposure range of 0.08–4.2 µg for Canadian adults, assuming daily air intake of 23 m^3 and 35% particle retention in the lungs.

Assuming a daily contribution of 8 mg (average of 7–9 mg/d) from food, 0.0042 mg (maximum daily intake in Ontario) from air and 0.26 mg (global mean level 0.17 mg/L, daily intake 1.5 L) from water, an adult would take in about 8.26 mg of aluminum per day. In other words, approximately 97% of the normal daily intake for an adult is from food and the remainder is from drinking water; the contribution from ambient air is insignificant. This calculation is in agreement with a survey of aluminum in European drinking water, which found that drinking water contributes <5% of most adult daily intakes.[27] However, this average daily intake of 8.26 mg, equivalent to about 0.1 mg/kg bw per day for a 70-kg adult, can be greatly increased in individuals consuming high doses of aluminum-based antacids or buffered aspirin (up to about 70–100 mg/kg bw per day[16,17]).

Aluminum Speciation in Water

The chemical speciation of aluminum in drinking water is of particular interest, as the form of aluminum regulates its solubility, bioavailability and toxicity.

One factor determining the form of aluminum in water is pH. In raw water with low concentrations of dissolved organic compounds such as humic and fulvic acids, the dependence of dissolved aluminum concentration on pH resembles a parabola with a sharp solubility minimum at around pH 6.5.[28] The solubility of aluminum increases at lower pH values owing to the formation of $Al(OH)_2^+$, $Al(OH)^{2+}$ and $Al(H_2O)_6^{3+}$ — often abbreviated as Al^{3+} and sometimes referred to in the literature as free aluminum. The solid $Al(OH)_3$ is the predominant species between pH 5.2 and 8.8, whereas the soluble $Al(OH)_4^-$ predominates above pH 9.[29]

The form in which aluminum is present in drinking water is also dependent on whether the water is fluoridated, as fluoride has a strong affinity for aluminum, particularly under acidic conditions. In unfluoridated water at pH values above 6.5 and with an aluminum concentration of 100 µg/L, the predominant species is $Al(OH)_4^-$. In fluoridated water (typically 53 µmol/L), AlF_2^+ and AlF_3 species are among those that can be found below pH 6.5; above pH 6.5, mixed OH^-/F^- complexes or $Al(OH)_4^-$ may occur.[17]

When alum is added to raw water for treatment, the form of aluminum changes along a number of pathways, depending on the quantity of alum added, the temperature, the pH, the types and concentrations of dissolved materials present as well as the types and surface area of particulate matter present.[30]

In four separate studies, aluminum fractions in raw water and drinking water were analysed.[30–33] Driscoll and Letterman[30] analysed water from Lake Ontario before and after treatment with alum, separating aluminum into three fractions: (1) labile (inorganic) monomeric aluminum, which was considered to include the aquo (Al^{3+}), OH^- (alumino-hydroxide), F^- (alumino-fluoride) and SO_4^{2-} (alumino-sulphate) complexes of monomeric aluminum; (2) non-labile (organic) monomeric aluminum, which was considered to be an estimate of aluminum associated with organic solutes; and (3) acid-soluble aluminum, which was thought to be particulate aluminum or very strongly bound aluminum-organic complexes. A five-fold increase in total aluminum was

evident after coagulant addition and filtration. About 11% of the aluminum (from raw water and alum) was not removed during treatment, and this residual aluminum was transported through the distribution system. A shift in the distribution of aluminum in the three fractions also occurred as a result of water treatment. Before treatment, aluminum was largely present in the acid-soluble (30%) or organic monomeric (70%) fractions, and the concentration of inorganic monomeric aluminum was insignificant. After treatment, only 14% consisted of acid-soluble aluminum; the remaining aluminum was associated with organic matter (24%), was present as monomeric alumino-hydroxide complexes (45%) or was complexed with fluoride (17%). In other words, inorganic monomeric aluminum represented the dominant aluminum fraction after water treatment (62% of total).

Van Benschoten and Edzwald[31] determined the aluminum fractions in raw and treated water at two water treatment plants (coagulants used were alum and an aluminum-based product that contains organic polyelectrolytes, respectively) in Danvers, Massachusetts, and Burlington, Vermont: (1) total reactive aluminum (which approximates total aluminum); (2) total dissolved aluminum (using a 0.22-µm filter pore size; fraction includes inorganic aluminum species, e.g., Al^{3+}, $Al(OH)^{2+}$, AlF^{2+} and soluble complexes of aluminum with dissolved organic carbon, or DOC); (3) dissolved monomeric aluminum; (4) dissolved organically bound aluminum; and (5) dissolved organic monomeric aluminum. Aluminum in the raw and treated water at both plants was composed primarily of dissolved species. Inflow concentrations of dissolved aluminum were relatively low and generally increased following treatment; total aluminum concentrations of >0.1 mg/L in treated water at both plants were composed of about 70–80% dissolved aluminum. Because of the low DOC levels in raw water, the organically bound aluminum fraction in the Burlington plant was much smaller than that at the Danvers plant (up to 90% of the dissolved aluminum in the raw water), which uses a water source with high DOC. There was no difference between free and total fluoride concentrations at either plant, suggesting a minimal effect of fluoride on the fate of aluminum, possibly because of the inability of fluoride to compete with hydroxide for aluminum at neutral to alkaline pH. Residual aluminum concentrations were affected by the pH of coagulation, the treated water pH and temperature.

Gardner and Gunn[32] divided aluminum in water into four fractions: (1) total (acid-digestible) aluminum, including most of the particulate species together with the colloidal and dissolved forms; (2) dissolved aluminum, including colloidal and dissolved species and filterable through a 0.45-µm membrane filter; and (3 and 4) low-molecular-weight fractions that were based on equilibrium dialysis through a 1000-MW cut-off membrane and reactivity with 8-hydroxyquinoline; the most chemically labile species (usually the low-molecular-weight forms) react the fastest. In two of three water treatment plants based on coagulation with aluminum, the form of aluminum was changed during treatment to a more chemically labile, low-molecular-weight species. In one raw water sample, most aluminum was in particulate form; the dissolved fraction (including low-molecular-weight and labile forms) was much smaller. After treatment, the total aluminum concentration was reduced by 75%, and all of it was in the form of low-molecular-weight species. The second raw water sample, consisting of relatively acidic upland water, had a relatively high proportion of labile aluminum (about 50% of total aluminum); all aluminum fractions were reduced by treatment, and water passed through the distribution system with little change in aluminum speciation. In the third sample, there was little change in the total aluminum concentration during treatment, but there was a substantial change in speciation: particulate forms were replaced by low-molecular-weight forms.

Health Canada has developed a method for determining the speciation of aluminum in Canadian waters. Bérubé and Brûlé[33] analysed raw surface water before and after treatment with alum from four provinces in Canada. They separated aluminum into (1) total recoverable, (2) total acid leachable and (3) total dissolved aluminum (using 0.45-µm filtering units), as well as (4) dissolved on-column extracted and (5) dissolved non-extracted aluminum. The total recoverable, total dissolved and dissolved on-column extracted aluminum levels (mean values) in four raw water samples from different provinces were approximately 1200 µg/L, 71 µg/L and 7 µg/L (a), 280 µg/L, 7 µg/L and 6 µg/L (b), 1800 µg/L, 20 µg/L and 14 µg/L (c) and 8100 µg/L, 89 µg/L and 25 µg/L (d), respectively. However, after water treatment with alum, the levels of total recoverable aluminum generally decreased, whereas total dissolved and dissolved extractable aluminum levels generally increased. In four finished water samples from the same sites, the total recoverable, total dissolved and dissolved extractable aluminum levels (mean values) were approximately as follows: (a) 110 µg/L, 85 µg/L and 81 µg/L; (b) 970 µg/L, 930 µg/L and 820 µg/L; (c) 320 µg/L, 310 µg/L and 220 µg/L; and (d) 150 µg/L, 130 µg/L and 110 µg/L, respectively. In other words, for raw water, dissolved aluminum is only a small fraction of total aluminum, whereas for treated water, almost all total aluminum is dissolved and completely extractable.

The above four studies thus show that although treatment may reduce the total aluminum concentration in finished drinking water, it also appears to increase the concentration of low-molecular-weight, chemically reactive, dissolved aluminum species.

Analytical Methods

Common methods for determining aluminum in water are described in *Standard Methods for the Examination of Water and Wastewater*.[34] The graphite furnace atomic absorption spectrometric method (detection limit 0.003 mg/L) and inductively coupled plasma atomic emission spectrometric method (detection limit 0.04 mg/L) are free from common interferences and are preferred. The more expensive inductively coupled plasma mass spectrometric method (detection limit 0.1 µg/L) can also be used. Other methods using ultraviolet-visible spectrometry after automated derivatization methods with, for example, Eriochrome cyanine R or pyrocatechol violet are also used for aluminum determination.

A method for determining aluminum species in water has been developed by researchers at the Environmental Health Directorate of Health Canada. This method, which involves on-site speciation followed by measurement in a remote laboratory, has been used for raw and treated surface water[33] and for shallow groundwaters,[8] as well as for treatment/distribution networks.[35] The method is used to measure total recoverable, total acid leachable and total dissolved aluminum, as well as dissolved on-column extracted and non-extracted aluminum.

It should be noted that most aluminum in finished water is in the form of dissolved aluminum species. *Standard Methods for the Examination of Water and Wastewater*[34] defines dissolved aluminum as aluminum that passes through a 0.45-µm filter. However, as only the use of a 0.22-µm filter guarantees that none of the smallest particles remains in solution, it is recommended that dissolved aluminum be defined as aluminum that passes through a 0.22-µm filter.

Treatment Technology

During water purification or treatment processes, aluminum salts (most commonly alum or aluminum sulphate) are frequently used as coagulants to remove colour and turbidity. This results in the reduction of both pathogenic micro-organisms and the particles that protect pathogens from chemical disinfection. Removal of humic substances and other naturally occurring organic matter also reduces the formation of disinfection by-products, including carcinogenic chlorine compounds. The removal of organics that impart colour to water improves the appearance of the water. This is a significant benefit, as appearance is an important factor in maintaining public confidence in the water supply. In addition, removal of colour will promote more efficient chlorination and longer-lasting chlorine residuals.

The most common treatment train using alum is conventional surface water treatment, which involves chemical addition, flocculation, coagulation, sedimentation and filtration. This treatment train and its efficiency in removing contaminants and attaining low levels of residual aluminum are discussed in detail below. There are, however, other processes used in Canada — for example, chemical mixing, coagulation, flocculation and filtration (direct filtration); and chemical mixing, coagulation and filtration (in-line filtration) — that also employ alum as the principal coagulant. The design and operation of each of these processes influence the aluminum concentration in the finished drinking water, which may vary significantly from about 30 µg/L to 200 µg/L or higher. Additional treatment processes, such as lime softening, also influence aluminum levels in finished drinking water.

As a consequence of alum treatment, levels of aluminum in treated water are often higher than those in raw water.[3,30] However, with proper treatment practices in a conventional plant, aluminum levels can be reduced in finished water.[28,32,36] Most of the alum used as a coagulant is changed to insoluble aluminum hydroxide, which either settles out or is removed by filtration. Residual aluminum concentrations in finished waters are a function of the aluminum levels in the source water, the dosing of aluminum-based coagulant, the pH of the water, temperature, DOC levels and the efficiency of filtration.[28,37,38] Gardner and Gunn[32] reported that under optimal conditions, the conventional treatment train is capable of achieving a minimum aluminum concentration in the treated water of around 0.03 mg/L. Higher concentrations may occur in drinking water if the raw water is particularly dirty or if there is inadequate control over pH during treatment[32]; high particulate aluminum residuals may also occur if an insufficient alum dosage has been used.[39] Levels of aluminum in the finished water above 0.3 mg/L usually reflect a lack of optimization in the coagulation, sedimentation or filtration stages of conventional treatment.[40] High residual concentrations of aluminum (above 0.4 mg/L[41]) in some water may result in the deposition of gelatinous aluminum-containing substances in the distribution system, which in turn may result in reductions in flow rate through the system and deterioration of water quality.[38,42,43] High residual aluminum levels in the distribution system may also interfere with the disinfection process, by enmeshing and protecting microorganisms.[44]

Very high concentrations of residual aluminum can be minimized by effective removal of particulate matter, particularly when raw water contains high concentrations of total aluminum.[10,28] The best way to control aluminum is optimization of the coagulation and filtration processes. To achieve optimal coagulation, one should control the coagulant dosage and coagulation pH. Optimizing coagulant dosage may entail increasing or decreasing the amount of alum added, depending on the

specific conditions of the water treatment process. Adjustment of the coagulation pH to 6.0–7.0 provides the best results, as this is the range of minimum solubility of aluminum hydroxide.[10] However, high-alkalinity waters with pH >8 can require significant chemical dosages to reach the optimum pH. Temperature also influences the outcome, because the pH of minimum solubility increases at lower temperatures. Alum coagulation at lower temperatures has been observed to result in slightly higher residual turbidities and may therefore result in higher residual aluminum.[37] Several investigators have found that low turbidity in filtered water (<0.1–0.15 NTU) results in a very low aluminum residual,[10,45] but one should note that this applies only if the pH is in the correct zone. Optimization of coagulation should be accompanied by good mixing, good clarification and good filtration of the treated water.[42,46] A shortfall in any of these can result in increased aluminum residuals as well as other harmful effects.

Practicable, large-scale water treatment technology is not available at every water system for reducing aluminum levels in finished water. Alternative coagulants, such as iron chloride,[47] polyaluminum chloride and polyaluminum sulphate,[48] may be useful as replacements for aluminum sulphate and will result in lower aluminum residuals. Alternative coagulants should be used only following a thorough on-site evaluation of their performance.[43]

Health Considerations

Absorption and Bioavailability

Quantitative data on the pharmacokinetics of aluminum are not reliable owing to the lack of a suitable radioactive isotope and difficulties in controlling contamination during chemical analysis. As well, collection and analysis of faecal samples do not provide data sensitive enough to monitor aluminum absorption when absorption is less than 1%.[49] In most studies, aluminum absorption is measured by changes in urinary and plasma levels. Ganrot[50] suggested that urinary aluminum excretion could be assumed to represent the minimal amount of aluminum absorption.

Greger and Powers[51] estimated that weanling Sprague-Dawley rats fed aluminum (as aluminum hydroxide) at a concentration of 1–3 g/kg diet absorbed 0.011–0.036% of the aluminum, based on tissue accumulation of aluminum in relation to dose. Absorption decreased with higher aluminum doses. Estimates of absorption based on urinary excretion of aluminum in the same rats were slightly lower, ranging from 0.006% to 0.013%. Moreover, rats excreted a higher percentage of aluminum with increased dose.

In general, the proportion of aluminum absorbed by humans following oral intake is small, with most estimates ranging between 0.2% and 1.5%. The percentage absorbed appears to depend on the size of the dose. The percentage of aluminum absorbed in humans was 10- to 100-fold greater with small aluminum doses (5 mg/d) than with pharmaceutical doses (i.e., 1–3 g/d).[21] Weberg and Berstad[52] also found that the fractional absorption of aluminum decreases with increasing dose in healthy human subjects.

Factors Affecting Absorption

The degree of aluminum absorption in animals depends on a number of parameters, including pH, aluminum speciation and dietary factors.[38,53–56] More aluminum is absorbed at low pH than at neutral or high pH.[57] Aluminum absorption does not appear to occur in the stomach,[58] where most aluminum is converted to soluble monomolecular species at low pH. However, in the intestine, at near-neutral pH, most of the aluminum changes into insoluble form and is not available for uptake. The small portion that remains available for transport is the fraction that has been complexed with organic molecules in the stomach, allowing it to remain soluble at the higher pH of the small intestine.[59]

The solubility and speciation of the aluminum compounds administered are also important factors affecting absorption. Kaehny *et al.*[60] found that subjects had a greater increase in serum and urine aluminum when they were given aluminum as aluminum hydroxide, aluminum carbonate or dihydroxy aluminum aminoacetate rather than as aluminum phosphate. Yokel and McNamara[61] reported that the increases in serum aluminum concentrations in rabbits fed similar doses of aluminum as borate, hydroxide, chloride, glycinate or acetate were significantly smaller than those observed after doses of aluminum citrate or nitrate.

Although aluminum concentrations in brewed tea are 10–100 times those in drinking water,[62] aluminum in tea is present almost exclusively (91–100%) in the form of high-molecular-weight organic complexes, which are not readily absorbed.[32,63] Koch *et al.*[12] and Gardner and Gunn[32] reported increased levels of aluminum in urine after tea drinking; however, Gardner and Gunn[32] noted that the increase was small with respect to the quantity of aluminum ingested, suggesting relatively low bioavailability from this source. Other investigators have confirmed the low bioavailability of aluminum in tea.[62,64,65] Although drinking tea with milk or lemon juice over a short period does not contribute significantly to the total aluminum burden,[66–68] absorption of aluminum in heavy tea drinkers, particularly those with enhanced absorption, may not be insignificant because of the relatively high aluminum content of tea.[17]

The composition of the food eaten in conjunction with drinking water that contains aluminum has a strong effect on the absorption of aluminum. In rats given

aluminum in water in combination with lemon juice, orange juice, coffee or wine, aluminum absorption increased by 1800%, 1700%, 250% and 188%, respectively.[56,69] In the case of the lemon and orange juices, this increase was probably due to the formation of non-ionized aluminum citrate, which is expected to readily cross the gastrointestinal barrier.[70] In fact, in the human diet, citric acid may be the most important factor determining the absorption of aluminum. Several studies have found that the presence of citrate in food or beverages significantly increases the absorption of aluminum from dietary sources,[51,71–73] although Gardner and Gunn[32] did not observe a significant increase in aluminum excretion in human volunteers who had ingested aluminum-spiked orange juice compared with spiked water, and Jouhanneau *et al.*[74] reported no change in the intestinal absorption of aluminum from a normal diet in rats in the presence of citrate.

Studies in rabbits suggest that maltol also enhances the gastrointestinal absorption of aluminum.[75] Ascorbic and lactic acids have been shown to promote aluminum uptake in mice[76] and rats.[77] Partridge *et al.*[53] suggested that several compounds in the diet, including ascorbic acid, citric acid, lactic acid and malic acid, may increase aluminum absorption in the intestine by elevating the pH of aluminum hydroxide precipitation. Although absorption has been reported to be elevated in patients with low ferritin levels[78,79] and divalent iron has been reported to decrease aluminum absorption in an *in situ* perfusion system of rat small intestine,[80] the actual role that iron plays in aluminum uptake, if any, is uncertain.[17]

Phosphate is also an important dietary factor, forming complexes even at low pH[81] and making aluminum less available for absorption. It has been suggested that the presence of phosphates in the diet is probably the chief "natural" mechanism whereby aluminum is prevented from entering the circulation.[82] Wicklund Glynn *et al.*[83] hypothesized that the intake of acidic, aluminum-rich drinking water with meals containing phosphorus-rich compounds (e.g., phytate and casein) may result in a low absorption of aluminum.

Silica may act like phosphate, as studies with human volunteers suggest that dissolved silica suppresses gastrointestinal aluminum uptake, possibly by promoting the formation of insoluble aluminosilicate species in the gastrointestinal tract.[84] As aluminum has been found to reduce the absorption of fluoride,[85] the reverse may also be true,[86] although it has not been specifically examined.

A critical review of the scientific literature suggests that certain diseases enhance the gastrointestinal absorption of aluminum. For example, there is some evidence that patients suffering from chronic renal insufficiency or uraemia absorb aluminum more readily than normal individuals.[79,87–90] Aluminum absorption may also be increased through alterations in the permeability of the intestinal wall, affecting those with more permeable guts,[91] infants[92] and those with enteropathy.[93]

Age may also be an important factor in determining aluminum absorption. The concurrent oral administration of aluminum hydroxide and citric acid quickly enhanced aluminum absorption in 10 healthy individuals 77–88 years of age compared with 10 younger volunteers (69–76 years). There was a significant correlation between age and blood aluminum in these two control groups. In a group of 10 patients with Alzheimer's disease (AD) (65–76 years), aluminum absorption was significantly raised compared with 10 age-matched controls. Although the increase in aluminum absorption in older (79–89 years) AD patients was substantial, it was not significant when compared with age-matched controls.[72] Bjertness *et al.*,[94] on the other hand, found no difference in the concentration of aluminum in the liver and head of femur between AD and control groups, suggesting that a significant increase in absorption under normal conditions is unlikely.

Individual variability in aluminum absorption has been found in human subjects.[56,72] Nieboer[95] assessed the increase in serum aluminum levels after oral administration of aluminum hydroxide and citrate in diluted lemonade in 20 healthy volunteers (age 15–59), 10 probable AD patients (age 64–84) and seven healthy age-matched controls. About 20% of all subjects (including one of the probable AD patients) were high absorbers (serum aluminum increased from 1–6 µg/L to >150 µg/L), and this was independent of age. Intraspecies genetic differences in aluminum absorption are also reported in animals, although the mechanisms responsible have not been determined. In a study in which five inbred strains of mice were exposed to aluminum in the diet for 28 days, strains DBA/2 and C3H/2 demonstrated elevated aluminum concentrations in the brains, whereas A/J, BALB/c and C57BL/6 strains demonstrated no difference from control mice in brain aluminum concentrations.[96] These findings suggest that there are genetic differences in the permeability of the blood–brain barrier.

Relative Bioavailability Studies

Because aluminum in drinking water constitutes only a small fraction (about 3%) of the total oral intake of aluminum, it is important to determine the relative bioavailability of aluminum from drinking water and food. Some research has been conducted in this area, but much more needs to be done before definitive conclusions can be drawn with respect to the bioavailability of aluminum from both sources.

Wicklund Glynn *et al.*[83] tested their hypothesis that labile aluminum in drinking water is more available for absorption in the gastrointestinal tract than aluminum complexed in rat feed by exposing rats for 10 weeks to

aluminum at a concentration of 4 mg/L (controls exposed to 0.5 mg/L; concentration in feed 4–5 mg/kg) in acidic drinking water; almost all of the aluminum in the drinking water was present as labile aluminum. Rats exposed to labile aluminum in acidic drinking water did not show a greater retention of aluminum in bone, liver or brain compared with the control animals exposed to aluminum through food. However, urinary excretion was not measured, so it is possible that excess aluminum absorbed from the water was excreted by the kidney. The authors suggested that labile aluminum forms complexes with ligands in the stomach, thus lowering its bioavailability to the same level as that of aluminum in the feed.[83] It has also been suggested that the highly acid conditions of the stomach convert a large fraction of aluminum, regardless of how it is ingested, to the same chemical form. As the stomach contents pass into the intestines, the acid content is immediately neutralized, which causes most of the aluminum to precipitate and become unavailable for absorption.[97]

To test their hypothesis that low-molecular-weight, chemically labile forms of aluminum might be absorbed more readily by the body than higher-molecular-weight aluminum complexes, Gardner and Gunn[32] measured urinary aluminum concentrations in human volunteers following consumption of aluminum-spiked mineral water and tea. The slight increase in urinary aluminum concentrations that was observed after consumption of both beverages suggested to the authors that the bioavailability of aluminum from both sources is relatively low. However, it should be noted that the mineral water used had a relatively high silicate concentration, which may have reduced the aluminum bioavailability.

Distribution and Accumulation

Once absorbed into the bloodstream, aluminum binds to certain plasma proteins, in particular albumin and transferrin.[98,99] In the tissues, aluminum is nearly always found in association with iron. Approximately 60% binds to transferrin, 34% to albumin and the remainder to citrate in normal human blood serum.[99] Transferrin may be a means of transporting aluminum to different organs, as the regional distribution of gallium-67, a marker for aluminum, in the brain is very similar to that of transferrin receptors.[100]

The highest levels of aluminum in mammalian tissues are found in the skeleton, lungs, kidneys, spleen, thyroid and parathyroid glands. Experience with dialysis patients has shown that aluminum has the potential to accumulate in the skeleton and brain.[101,102] The normal blood aluminum levels in humans are reported to be between about 1 and 16 µg/L.[52,103] Following the administration of aluminum hydroxide in drinking water to male mice for 105 days, aluminum concentrations increased by 30% in the kidney (18.13 ± 4.75 vs. 14.28 ± 5.41 µmol/g), by 60% in the liver (28.63 ± 6.37 vs. 17.69 ± 4.51 µmol/g) and by 340% in the brain (1.41 ± 0.40 vs. 0.32 ± 0.16 µmol/g).[104]

Aluminum accumulation in the tissues varies with the aluminum salt administered, the species studied and the route of administration,[61] as well as with age, kidney function, disease status and dietary factors.[21] In the brain, aluminum levels increase with age, and the highest levels of aluminum are found in the grey matter. Even in persons with normal renal function, the ingestion of aluminum-containing antacids can cause an elevation of the brain aluminum levels from 0.6 µg/g wet weight to 1.1 µg/g wet weight.[102] Dollinger and colleagues[105] found high levels of aluminum in the brains (1.05 µg/g wet weight or 5.25 µg/g dry weight) of 10 patients who were given 70 mL of a high-aluminum-content antacid per day (dose not reported) for 10 days, compared with 10 patients (aluminum in brain 0.412 µg/g wet weight or 2.60 µg/g dry weight) who were given an equal amount of low-aluminum-content antacid for 10 days. The mean aluminum level in brain tissue from 20 controls was 0.583 µg/g wet weight.

Even moderate reductions in kidney function in rats have been correlated with increased aluminum accumulation in bone.[21] Suboptimal dietary zinc increases aluminum accumulation in the brain.[106]

Excretion

In humans, absorbed aluminum is excreted from the body via the kidneys.[107] Renal excretion is inefficient owing to the significant reabsorption of aluminum in the proximal tubules. In individuals with healthy kidneys, any aluminum absorbed is eliminated from the body before deleterious effects can occur. In patients with kidney dysfunction or in normal persons under high aluminum load, the buildup of aluminum can lead to toxic effects.[108]

The bulk of ingested aluminum from all sources is unabsorbed and excreted primarily in the faeces. A population fed a diet high in aluminum for an extended period excreted approximately 99.9% of the intake in the faeces; the rest was accounted for in the urine.[109] Although intravenous injection with the radioisotope tracer ^{26}Al in a human volunteer showed that only a small percentage of the aluminum was excreted in the faeces,[110] rats excreted 60% of an intravenous dose of aluminum in urine and 40% in faeces[111]; this suggests that the route of excretion varies with the route of administration of aluminum in humans and that there may be a difference in the route of excretion in humans and other species.

Gardner and Gunn[32] found inter-individual differences in excretion rates of aluminum in a study in which four subjects drank various beverages spiked with aluminum. The excretion rates for one subject

were consistently higher than for the other three subjects. Inter-subject variability in the metabolism of aluminum following intravenous injection of ^{26}Al as citrate in six healthy male volunteers has also been reported.[112]

Toxicity in Humans

On acute exposure, aluminum is of low toxicity. In humans, oral doses up to 7200 mg/d (100 mg/kg bw per day) are routinely tolerated without any signs of harmful short-term effects. However, two healthy individuals who drank water accidentally contaminated with an aluminum sulphate solution (aluminum concentrations ranged from 30 to 620 mg/L[113]) experienced ulceration of the lips and mouth.[114]

Intake of large amounts of aluminum can lead to a wide range of toxic effects, including microcytic anaemia,[115,116] osteomalacia,[117,118] glucose intolerance of uraemia[119] and cardiac arrest.[118] Elderly persons with elevated serum aluminum levels exhibit impaired complex visual-motor co-ordination and poor long-term memory.[120] In addition, aluminum has been shown to inhibit a number of enzyme activities, including those of key enzymes involved in catecholamine synthesis, such as dihydropteridine reductase.[103]

Dialysis Encephalopathy

There is extensive literature on the impairment of various aspects of central nervous system function in humans following inadvertent parenteral exposure to aluminum. The most studied aluminum-related syndrome is dialysis encephalopathy, chronic symptoms of which include speech disorders, neuropsychiatric abnormalities and multifocal myoclonus.[121] More subtle symptoms of the condition include disturbances to tetrahydrobiopterin metabolism and abnormalities in a number of psycho-motor functions (e.g., visual spatial recognition memory), all occurring at mildly elevated serum aluminum levels (59 µg/L) and in the absence of chronic dementia.[122] Patients with dialysis dementia were shown to have markedly elevated serum aluminum levels with increased concentrations in many tissues, including the cerebral cortex.[117,123] Investigators reported a correlation between the aluminum concentration in water used to prepare the dialysate fluid and the incidence of dialysis dementia.[124] The mechanism of neurotoxicity in dialysis dementia has not been established. However, mild cases have been reported to respond to chelation therapy with desferrioxamine to lower serum aluminum.[125]

Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) and Parkinson's Dementia (PD)

It has been postulated that aluminum plays a role in the aetiology of two severe neurodegenerative diseases, amyotrophic lateral sclerosis (ALS) and Parkinson's dementia (PD). ALS and PD, which are observed at very high incidence among the Chamorro people on Guam, are both characterized by the loss of motor neuron function and the presence of neurofibrillary tangles in the brain.[126] A high incidence of ALS is also found in two other areas, western New Guinea and the Kii Peninsula of Japan. The soils and drinking water of Guam and the two other affected areas are very low in calcium and magnesium but very high in aluminum, iron and silicon.[127] Intraneuronal deposition of calcium and aluminum in post-mortem brains of patients with ALS has been reported.[128] Garruto and Yase[129] suggested that chronic nutritional deficiencies of calcium and magnesium may lead to increased absorption of aluminum (and other metals), resulting in the deposition of aluminum in neurons. These deposits could interfere with the structure of neurons and eventually result in neurofibrillary tangles.[130] The dramatic decrease in the incidence of ALS and PD on Guam with a change in dietary habits and local water supplies has given support to this theory.[126] However, as the diet of the Guam population is known to include the seeds of the false sago palm,[50,131] which contain the toxic amino acid beta-*n*-methylamino-L-alanine — an amino acid that caused a degenerative disease with similarities to ALS when given repeatedly by mouth to two cynomolgus monkeys — the contribution of these seeds to Guam's high incidence of neurological disorders should be examined more closely.[131] As well, non-native persons who had lived for long periods on Guam did not exhibit an increased incidence of dementia, which suggests the dementia may have a genetic rather than an environmental cause.[132]

Alzheimer's Disease (AD)

Aluminum has also been suggested as having a causal role in the onset of AD. Memory lapses, disorientation, confusion and frequent depression are the first recognizable symptoms that mark the beginning of progressive mental deterioration in patients with AD. Numerous other causes have been suggested for AD, including genetic and environmental factors, but none of them has been proven.

Crapper McLachlan and Farnell[133] found that the average aluminum content of control human brains (1.9 ± 0.7 mg/kg dry weight) was less than that of AD-affected brains (3.8 mg/kg dry weight), and Xu *et al.*[134] reported small but significant increases of aluminum in brain tissues of AD patients compared with age-matched controls. However, Bjertness *et al.*[94] found no increase in the bulk content of aluminum in the two brain regions most severely affected by neuropathological changes in AD (i.e., frontal and temporal cortex). The presence of neurofibrillary tangles and senile plaques in the brain and amyloid deposits around cerebral blood vessels are

characteristics of Alzheimer's patients.[135] Large numbers of neurofibrillary tangles are reported in the regions of brain showing elevated aluminum levels.[136] The presence of neurofibrillary tangles is a common feature of AD, ALS and PD. Aluminum has been shown to coexist with silicon in an aluminosilicate form in the amyloid core of senile plaques and neurofibrillary tangles of AD brains.[135] The presence of aluminum at the plaque cores has led to the theory that it might be involved in initiating events leading to plaque formation and that the aluminosilicate complex provides a backbone for the protein precipitation seen in plaques.[137] Calcium-mediated cell death and neurofibrillary tangles are thought to accelerate AD progression. Another hypothesis that has been advanced is that mutations in the ß-amyloid precursor protein gene itself may be responsible for the abnormal cleavage of the protein, resulting in AD.[138,139]

There have been many attempts to study the relationship between AD and exposure to aluminum from an epidemiological point of view. Most of the published epidemiological studies (nearly 20) have been ecological in nature and have examined whether there was any link between exposure to aluminum in drinking water and the incidence of AD. However, none of these studies has produced convincing evidence for a role for aluminum in the aetiology of the disease.

An ecological study in Newfoundland found an excess of dementia mortality (diagnosis of dementia of unknown form and severity obtained from death certificates, which may not be entirely reliable with regard to diagnosis) from the north shore of Bonavista Bay in 1985 and 1986 that could not be explained by differences in sex, age or other parameters. The area on the northern tip of the bay was reported to have a high aluminum concentration in the drinking water (165 µg/L) and low pH (5.2).[140] Two other areas on the southern part of the bay with high aluminum levels in drinking water (125 and 128 µg/L) and higher pH (5.9) had lower rates of dementia mortality. No adjustments were made for confounding factors. Frecker[141] has pointed out that the first area had a low silica concentration (0.8 mg/L) and might have more bioavailable aluminum, whereas the two areas with few dementia deaths and high aluminum concentrations had high silica concentrations (1.7 and 2.2 mg/L) and potentially less bioavailable aluminum.

In a Canadian case–control study, Neri and Hewitt[142] and Neri *et al.*[143] reported a dose–response relationship between the aluminum content of finished drinking water and risk of AD, as estimated by hospital discharges with a diagnosis of dementia or presenile dementia in Ontario in 1986–1987. The relative risks associated with the consumption of drinking water containing aluminum concentrations of <0.01, 0.01–0.1, 0.1–0.199 and ≥0.200 mg/L were estimated to be 1.00, 1.13, 1.26 and 1.46, respectively.[142] In a subsequent re-analysis, the dose–response relationship held more strongly for those over 75 years of age, and the results thus suggest that there may be a stronger influence of aluminum in water (in the 10 years before diagnosis) in the older age group.[144] The aluminum concentration in water was taken as the average for a 12-month period, as provided by the Ontario Ministry of the Environment. It appears that no adjustment for confounding factors other than age and sex was made.

A longitudinal study of aging correlated exposure to high and low levels of aluminum and fluoride in the water supply in Ontario with the absence of any mental impairment.[145,146] Using data provided by the Ontario Ministry of the Environment, the investigators estimated exposure to aluminum and fluoride for 485 76-year-old men, 280 of whom showed no signs of cognitive impairment (cases). Although men living in areas where the aluminum concentration in water was low (i.e., below 85 µg/L, the 50th percentile) showed no signs of mental impairment slightly more often, the difference was not significant (odds ratios of 1.00 and 0.93, respectively). However, the data also showed that men living in areas where aluminum concentrations in drinking water were high and fluoride concentrations were low were about three times more likely to have some form of mental impairment than those living in areas where aluminum concentrations were low and fluoride concentrations were high (odds ratios of 1.00 and 0.37, respectively). In a further analysis, Forbes *et al.*[147] published preliminary results suggesting that neutral pH, relatively low aluminum concentrations and relatively high fluoride concentrations in drinking water decrease the odds of showing indications of cognitive impairment by a factor of about five. In a case–control study performed in South Carolina, Still and Kelley[148] showed that the annual incidence of primary degenerative dementia was significantly lower (3.6/100 000) in a region where the water fluoride level was high (4.18 mg/L) than in another district where it was low (0.49 mg/L) (incidence 20.8/100 000); the authors suggested that high fluoride levels may protect against the development of AD by attenuating the neurotoxicity of aluminum.

In a recent autopsy-verified case–control study in which the case–control odds ratio was used as an estimate of relative risk and the aluminum concentration in the public drinking water at the last residence before death (annual 12-month average from 1981 to 1989) was used as the measure of exposure, the estimated relative risk associated with aluminum levels above 100 µg/L was 1.7 (95% confidence interval [CI] = 1.2–2.5) when all AD cases were compared with all non-AD controls. Based on weighted 10-year residential histories, the odds ratio increased to 2.5 (95% CI = 1.2–5.3). Cases

(296) were based on the presence of clinical history of dementia and strict neuropathological criteria (presence of both neuritic plaques and neurofibrillary tangles in middle temporal cortex and inferior parietal lobule in brains of cases, in the absence of any other degenerative process).[149] However, as the authors point out, the potential contributions of confounding and mitigating factors were not examined in this study; for example, confounding factors such as fluoride, silica and pH were not taken into consideration, and the ages of the cases and controls were not reported.

Wood *et al.*[150] examined the relationship between aluminum in drinking water in 386 hip fracture patients over 55 years of age in England and dementia. No relationship was found between mental score, bone density or aluminum in their drinking water.

In a controversial cross-sectional epidemiological study purporting to demonstrate an increased incidence of AD in areas of England and Wales where the aluminum levels in drinking water were high,[151] mean aluminum levels in water over the previous 10 years were obtained from waterworks agencies and were stratified in five groups by concentration, from 0.01 to 0.2 mg/L. Rates of AD were estimated from records of computerized tomographic scanning units. Four hundred and forty-five patients were classified as having probable AD. Districts in which aluminum concentrations in drinking water exceeded 110 µg/L were found to have a 50% increased risk of AD compared with districts that had aluminum concentrations below 10 µg/L. This study can be criticized on a number of points, including (1) lack of knowledge of actual exposure, (2) the lack of control of important potential confounding variables, (3) uncertainties in the diagnosis of AD and (4) the lack of a clear dose–response effect. It has also been pointed out by the authors that it is difficult to reconcile such a large effect when the contribution made by drinking water to the total daily intake of aluminum is so small. In order to explain this discrepancy, it becomes necessary to assume that aluminum in drinking water is more readily taken up than that from food.[151] In a further case–control study to investigate the relationship between aluminum and silicon in drinking water and the risk of AD, Martyn *et al.*[152] found no evidence that risk of AD is increased by aluminum in drinking water at average concentrations up to about 0.2 mg/L or that concentrations of silicon in drinking water above 6 mg molybdate-reactive silica/L exert a protective effect.

Vogt[153] investigated the relationship between aluminum levels in water and the frequency of Alzheimer's and Alzheimer-like diseases in southern Norway, where surface waters provide drinking water for 85% of the population and aluminum is added in only 4% of the waterworks. Rates of mortality associated with age-related dementia (from death certificates) were found to correlate positively with concentrations of aluminum in water. The risk of death from dementia was 1.48 times higher in the zone with the highest concentration of aluminum in water (>0.2 mg/L) than in the zone with the lowest aluminum level (<0.02 mg/L). However, this study has a number of weaknesses: the use of water data for aluminum concentrations is based on raw water rather than on distributed supplies, and there is some uncertainty over the link between the true prevalence of AD and clinical reporting of dementia as a cause of death. Flaten[154] also reported a highly significant correlation between aluminum in processed drinking water and mortality from dementia between 1974 and 1983 in Norway. The cause of death was found from registered death certificates. Age-adjusted death rates per 100 000 population grouped by aluminum concentrations in water (<0.05 mg/L; 0.05–0.2 mg/L; >0.2 mg/L) showed relative risks for dementia in males of 1.0, 1.15 and 1.32, respectively; for females, the corresponding values were 1.0, 1.19 and 1.42. Flaten[154] cautioned that ecological studies like this are useful in the generation of hypotheses but not for inferring causality and that differences in the diagnosing and reporting of dementia may be responsible for the observed geographical association between aluminum and dementia.

Wettstein *et al.*[155] evaluated the mnestic (subtest of the Mini Mental Status Test) and naming skills of 800 residents aged 81–85 years and living for more than 15 years in districts of Zurich, Switzerland, with high (98 µg/L) or low (4 µg/L) aluminum concentrations in the drinking water. The mnestic and naming performance of the octogenarians did not differ between the high- and low-concentration areas, even though 73% of dementia cases are of the AD category or type in the area examined. Furthermore, no significant difference was found in the serum aluminum, urinary aluminum or urinary aluminum/creatinine ratio of clinically diagnosed AD patients and controls (10 per group) in both areas. According to the authors, it is highly probable that aluminum in drinking water is not an essential factor in the pathogenesis of senile dementia. However, McLachlan[156] points out that the higher risk associated with elevated aluminum concentrations may not be discerned at these relatively low aluminum concentrations and that failure to detect a relationship may represent geochemical differences in the drinking water supplies.

Michel *et al.*[157] examined the cognitive function of 2792 elderly aged 65 years or more in a community in southwestern France and related this to the level of aluminum in the drinking water. The diagnosis of AD was based on psychologists' assessments and neurologists' criteria; 40 probable AD cases were identified. The concentrations of aluminum in drinking water were obtained from the water distribution companies. The investigators found a relationship between aluminum

in drinking water and AD after adjustment for urban or rural residence and education level. The relative risk was 1.16 for 0.01 mg/L and 4.53 for 0.1 mg/L. However, Smith[144] states that the authors have since modified their conclusions, as the potential inaccuracy of the historical information on the chemical analysis of aluminum in drinking water considerably changes the exposure classification of the subjects and therefore the results. Jacqmin *et al.*,[158] using data collected in 1988–1989, further studied the relationship between the risk of cognitive impairment (score lower than 24 on the Mini-Mental State Examination) in 3777 French elderly (65 and older) and levels of aluminum in drinking water. Adjustment for confounders such as age, sex, education and occupation of the participants was made. No significant effect of aluminum was found when pH was not included in the model, but there was a positive association between aluminum in drinking water and cognitive impairment at pH <7.3 and a negative association at pH >7.3. The authors also demonstrated an inverse relationship between cognitive impairment and calcium concentrations in drinking water. In a later study of the same population, Jacqmin-Gadda *et al.*[159] determined that high concentrations of aluminum in drinking water appeared to have a deleterious effect on cognitive status when the silica concentration in the drinking water was low, possibly because of a change in the bioavailability of aluminum in the presence of silica; however, there was also a protective effect of aluminum when the pH and silica level were both high, a finding that the authors found difficult to explain.

In a case–control study in northern England, Forster *et al.*[62] investigated the relationship between "presenile dementia of the Alzheimer type" (PDAT) in patients who had been clinically diagnosed as having dementia before the age of 65 years during the period 1981–1989 and exposure to aluminum in the diet (as well as family history, medical history and cigarette smoking). One hundred and nine cases of PDAT and 109 controls matched for age and sex were compared for exposure to the risk factors. No significant relationship (odds ratios) between exposure to aluminum (water supplies containing mean aluminum concentrations of <50 µg/L, >50 µg/L, >99 µg/L or >149 µg/L at the place of residence for at least 10 years before dementia onset, prolonged antacid use or high levels of tea drinking) and PDAT was observed. Limitations of the study included the inability to verify the consumption of aluminum-containing antacids and the need to use mean levels of aluminum in drinking water over a specific time period. In a follow-up study, Taylor *et al.*[160] collected water samples and the places of residence for at least 10 years before dementia onset for these cases and controls and reported an inverse relationship between dissolved aluminum and dissolved silicon. As silicon helps determine the bioavailability of aluminum, this suggests a possible preventive role of silicon in PDAT.

Graves *et al.*[14] examined, in a case–control study of 130 matched pairs, the association between AD and lifelong exposure to aluminum in antiperspirants and antacids. A statistically significant dose–response relationship between AD and antacids was demonstrated, with a very strong increasing trend in risk observed with increasing number of years of using antacids of any type. There was not, however, a significant association between aluminum-containing antacids and AD, and there was only a weak association between aluminum-containing antiperspirants and AD. Graves *et al.*[14] concluded that the results for antacids did not support their aluminum hypothesis; however, they cautioned that their findings should be considered preliminary as a result of methodological limitations, including the use of surrogate respondents and the small sample numbers used in sub-analyses. In a Canadian population-based case–control study in which 258 cases clinically diagnosed with probable AD were matched with 535 controls, no association was found between the use of aluminum-containing antacids and AD. For antiperspirants containing aluminum, the OR was 1.33 (not significant); the OR for tea consumption at 1.40 was also not significantly elevated.[161] Flaten *et al.*[15] found no association between antacid use and mortality from AD including dementia among 4179 gastroduodenal ulcer patients in Norway. The investigators suggested that they may not have covered a long enough period after exposure. In a case–control study, Heyman *et al.*[162] found no indication that the regular use of aluminum-containing antacids for at least three months is more frequent in patients with AD than in unaffected individuals; in fact, such antacids had been taken for this period of time by a slightly higher proportion of controls than of patients.

Occupational Exposure

Rifat and co-workers[163] examined the effect of prolonged exposure to respirable aluminum dust in miners in northern Ontario. The miners performed significantly more poorly on cognitive tests than an age-matched unexposed group of miners; these differences persisted with adjustment for factors that influenced the effect measure, such as years of underground mining, education and immigrant status. However, there were no significant differences between exposed and non-exposed miners in reported diagnoses of neurological disorder. The authors suggested that follow-up studies should be conducted to determine whether this was due to missed diagnoses, to the fact that Alzheimer-type dementia and other related conditions may be an extreme and atypical manifestation of aluminum intoxication or to some other factor.

In a cross-sectional study, Bast-Pettersen *et al.*[164] reported signs of nervous system impairment (suggestion of an increased risk of impaired visual-spatial organization and a tendency to a decline in psychomotor tempo) in 14 Norwegian potroom workers following at least 10 years of occupational exposure to aluminum in a primary aluminum plant when compared with control group workers who were not exposed to aluminum. These symptoms were not observed in eight less-exposed foundry workers.

Two studies have examined the incidence of cancer in aluminum plant workers — one in an aluminum reduction plant in France[165] and the other in an aluminum smelter in Quebec.[166] In the first study, there was not a statistically significant increase in cancer mortality compared with the French male population; however, the authors pointed out that the numbers of cancers of individual sites were not sufficiently numerous for thorough analysis, and they recommended that monitoring of the incidence of cancer among workers employed in the aluminum industry be continued. The Quebec study showed an increased incidence of bladder cancer in aluminum smelter workers, particularly workers in Soderberg potrooms; however, the authors concluded that the cancers were probably due to benzo(a)pyrene exposure and cigarette smoking and not to aluminum.

Toxicity in Animals

Short-term Exposure

Male Sprague-Dawley rats (25 per group) were fed for 28 days on a diet containing basic sodium aluminum phosphate or aluminum hydroxide or a control diet. Mean daily aluminum doses were calculated by the authors to be 5 mg/kg bw per day for the control animals and 67–302 mg/kg bw per day for the test animals. No aluminum-related effects were observed on body weight, organ weights, haematology, clinical chemistry or histopathology of tissues. There was no evidence for increased aluminum accumulation in bone. The no-observed-effect levels (NOELs) can be considered to be 288 and 302 mg Al/kg bw per day for sodium aluminum phosphate and aluminum hydroxide, respectively, the highest doses tested.[167]

Female Sprague-Dawley rats (10 per group) received drinking water containing aluminum nitrate at doses of 0, 375, 750 or 1500 mg/kg bw per day (equivalent to 0, 27, 54 and 108 mg Al/kg bw per day) for one month. No significant effects on appearance, behaviour, food and water consumption or growth of treated rats were observed during the study. Increased aluminum levels were reported in the heart (highest dose) and spleen (two highest doses), and mild histological changes (hyperaemia) were apparent in the liver (highest dose) and spleen (two highest doses). No effects were reported at the lowest dose level of 27 mg Al/kg bw per day.[168]

Male Sprague-Dawley rats fed diets containing aluminum hydroxide at either 257 or 1075 mg Al/kg diet for 67 days (approximately 13 and 54 mg Al/kg bw per day) showed increased levels of aluminum in the tibias, liver and kidneys (levels were similar for both doses). No change in the breaking strength or elasticity of the bones was observed at the low dose level, but significantly reduced bone strength was noted at the high dose level.[169] Oral administration of aluminum (as aluminum hydroxide) to rats at levels of 261 and 268 mg Al/kg diet for 18 days (controls given 5 mg/kg diet) resulted in a statistically significant increase in the levels of aluminum in the kidneys.[170]

Groups of female Sprague-Dawley rats (10 per group) received aluminum nitrate in their drinking water at doses of 0, 360, 720 or 3600 mg/kg bw per day (equivalent to 0, 26, 52 and 260 mg Al/kg bw per day) for 100 days. Body weight, organ weights (brain, heart, lungs, kidneys, liver, spleen), histopathology of heart, liver, spleen, brain and kidney, haematology and clinical chemistry parameters were examined. The treated animals drank significantly less water than the controls. Lower body weight gain associated with lower water and food intake was reported at the highest dose level. The other two groups did not show any significant difference in body weight. Although concentrations of aluminum were higher in tissues of exposed rats than in control animals, no significant relationship between dose and accumulation of aluminum could be observed. No histological changes were reported. According to the authors, the possibility of intoxication in humans from ingestion of aluminum would be very low.[171]

Pettersen *et al.*[172] fed dogs (four per sex per group) diets containing basic sodium aluminum phosphate at 0, 3000, 10 000 or 30 000 ppm for 26 weeks. The mean daily doses of aluminum were 4, 10, 27 and 75 mg/kg bw for males and 3, 10, 22 and 80 mg/kg bw for females. Mild histopathological changes were observed in the kidney, liver and testes of high-dose males; changes in the liver and testes were attributed to body weight reductions caused by reduced food intake, whereas changes in the kidney may have been secondary to the effect on body weight. No effects on body weight or food consumption were observed in females. Brain aluminum concentrations were slightly elevated in high-dose females. No effects were observed at the lower dose levels. The no-observed-adverse-effect level (NOAEL) was 10 000 ppm, equivalent to 22 mg/kg bw per day in females and 27 mg/kg bw per day in males.

Long-term Exposure

No effects on life span, body weight, heart weight, serum glucose, cholesterol and uric acid, or urinary protein and glucose content were observed when two groups of Long-Evans rats (52 of each sex) were given aluminum (as potassium aluminum sulphate) in drinking water at a concentration of 0 or 5 mg/L over their lifetime.[173] Similarly, no adverse effects on body weight or longevity were observed in Charles River mice (54 per sex per group) given 0 or 5 mg Al/kg of diet (as potassium aluminum sulphate) during their lifetime.[174]

Mutagenicity and Related End-points

The rec assay using *Bacillus subtilis* strains failed to show mutagenic activity for aluminum oxide, aluminum chloride and aluminum sulphate at concentrations ranging from 0.001 to 10 M.[175,176] No reverse mutations were observed in the Ames test using *Salmonella typhimurium* strain TA102 with aluminum chloride at concentrations ranging from 10 to 100 nM per plate.[177] Leonard and Leonard[178] reviewed the data on the mutagenicity of aluminum and found negative results in most short-term mutagenic assays. According to these authors, however, some aluminum compounds appear able to produce chromosomal anomalies in plant material, probably as a result of an interference with microtubule polymerisation.

Crapper McLachlan[179] summarized the genotoxic and subcellular effects of aluminum on DNA in neurons and other cells, including nuclear effects such as binding to DNA phosphate and bases, increased histone–DNA binding, altered sister chromatid exchange and a decrease in cell division. Chromosomal aberrations were induced in human leukocyte cultures by aluminum.[180]

Reproductive Toxicity, Embryotoxicity and Teratogenicity

No evidence for impaired reproductive performance — pregnancy rate, implantation efficiency, incidence of live or dead implants — was observed for male Sprague-Dawley albino rats receiving drinking water containing up to 500 ppm aluminum as aluminum chloride (approximately 0.5, 5 and 50 mg Al/kg bw per day) for up to 90 days prior to breeding. The histopathology and plasma gonadotropin levels of exposed and control animals were also not significantly different.[181]

In a study in which pregnant Sprague-Dawley rats were fed aluminum chloride (500 or 1000 mg Al/kg diet) in their diet on days 6–18 of gestation, there were no effects on foetal resorption rate, litter size, foetal body weight or foetal crown-rump length.[182]

Groups of 10 pregnant Sprague-Dawley rats administered oral (by gavage) aluminum nitrate doses of 0, 180, 360 or 720 mg/kg bw per day (equivalent to 0, 13, 26 and 52 mg Al/kg bw per day) from day 14 of gestation through to day 21 of lactation did not exhibit overt foetotoxic effects. However, offspring from treated dams (particularly at the higher doses) showed depressed body weight gain.[183]

No significant maternal or developmental toxicity was observed when aluminum hydroxide was given by gavage at dose levels of 192, 384 or 768 mg/kg bw per day to pregnant Wistar rats on days 6 through 15 of gestation.[184] When aluminum (133 mg/kg bw per day) as aluminum hydroxide, aluminum citrate or aluminum hydroxide concurrent with citric acid was administered by gavage to pregnant Sprague-Dawley rats on gestational days 6 through 15, the group treated with aluminum hydroxide and citric acid exhibited significantly reduced maternal body weight gain, a significant decrease in foetal body weight and a significantly increased incidence of skeletal variations. As aluminum was not detected in whole foetuses of treated groups, the authors recommended that further investigations evaluate the possible developmental toxicity of oral citric acid.[185]

Pregnant Swiss albino (CD-1) mice were given daily aluminum doses of 57.5 mg/kg bw per day by gavage, as aluminum hydroxide, aluminum lactate or aluminum hydroxide concurrent with lactic acid, on gestational days 6–15. Foetal body weight was significantly reduced in the aluminum lactate group, and foetal morphological changes, including cleft palate and skeletal variations, were observed. Maternal toxicity was also observed in this group and in the aluminum hydroxide/lactic acid group.[186] No signs of maternal or developmental toxicity were observed when pregnant Swiss mice were given by gavage daily doses of aluminum (104 mg/kg bw per day, as aluminum hydroxide) with or without ascorbic acid on gestational days 6–15.[187] Domingo *et al.*[188] found no evidence of maternal toxicity, embryo/foetal toxicity or teratogenicity when aluminum hydroxide was administered by gavage to pregnant Swiss mice at daily doses of 0, 66.5, 133 or 266 mg/kg bw on gestational days 6 through 15.

In a three-generation study, 10 mice received aluminum chloride in their drinking water at an average dose of 19.3 mg Al/kg bw per day for 180–390 days. Treated mice as well as 10 controls were fed a diet containing 170 ppm aluminum (approximately equivalent to the daily drinking water dose). The weanlings were treated like their parents from four weeks of age. There were no significant differences in the numbers of litters or offspring between the treated and control mice. A decrease in growth was observed in the second and third generations of mice. However, no significant differences in the erythrocyte counts and haemoglobin levels in the first and third generations and in the controls were reported, and no pathological changes could be found in the liver, spleen or kidney.[189]

A significant increase in aluminum concentration of the placenta and foetuses was reported when pregnant BALB/c mice were given oral (by gavage) aluminum chloride doses of 200 or 300 mg/kg bw (equivalent to 40 and 60 mg Al/kg bw) on days 7–16 of gestation.[190] Colomina *et al.*[186] also noted a significantly elevated aluminum concentration in whole foetuses of mice given aluminum lactate (57.5 mg/kg bw per day by gavage) during organogenesis (gestational days 6–15). In contrast, most reproductive studies have shown that oral aluminum administration does not result in aluminum accumulation in foetuses or pups.[182,184,191–194]

Many reproductive studies have examined the effects of aluminum administration on neurobehavioural development. These studies are discussed in detail in the next section.

Special Studies on Neurotoxicity and Neurobehavioural Development

Several studies have examined the neurotoxicity of aluminum in animals. Following single oral doses of aluminum hydroxide (100 or 200 mg/kg) in fasted mice, transient dose-related electroencephalographic alterations in the 7.5–12 Hz frequency band were observed in mice; changes were seen as early as 45 minutes after dosing and were strongly correlated to brain aluminum levels.[195]

In another study, male Sprague-Dawley rats (11 per group) had access *ad libitum* to drinking water that had been supplemented with 0 or 100 µM aluminum chloride (three times the aluminum concentration found in commercial beverages) over a one-year period. At the end of this period, when the animals were tested in a T-maze for learning and recall, treated animals showed a tendency to take more time to reach the food source and made more errors, but statistically there was only a marginally significant difference between exposed and control animals. There was no significant difference in brain weight between the two groups, but the brains of the experimental group contained more aluminum.[196]

In a different study, the diet of male Sprague-Dawley rats was supplemented with aluminum (0.1% as aluminum chloride) for an 11-month period, following which the locomotor response was decreased and the shuttle-box avoidance behaviour was adversely affected. There was no effect when 0.2% dietary aluminum chloride was administered to female Sprague-Dawley rats or to male Fischer rats for 12 weeks.[197]

Young Wistar rats were treated with aluminum lactate (0, 100 or 200 mg Al/kg bw per day) from postnatal day 5 to 14 by gastric intubation. At the high dose, cerebral aluminum concentrations increased and brain choline acetyltransferase activity was reduced. At 50 and 100 days of age, the treated rats did not differ in their learning abilities in an avoidance test and a radial maze test, but a slight reduction in general activity was observed in high-dose rats.[198]

CD-1 mice were given 1.0% aluminum (as aluminum chlorhydrate) in their drinking water from day 1 to eight weeks of age, and another group was similarly treated from one to four months of age; controls received tap water. All mice were trained for conditioned avoidance response (CAR) at two months. The CAR of the first group of mice was 26% less than that of the control group, but CAR values of the second group of mice did not differ from those of its control. The authors concluded that oral ingestion of aluminum induced neurotoxicity in mice during the weaning period; tissue aluminum levels were not measured, so a relationship between CAR changes and aluminum content in the brain could not be determined.[199]

The effects of prolonged aluminum exposure on behaviour were assessed in young (21 days), adult (eight months) and old (16 months) male Sprague-Dawley rats given aluminum nitrate nonahydrate in drinking water at doses of 0, 50 or 100 mg Al/kg bw per day together with citric acid for 6.5 months. There were no effects of aluminum exposure on horizontal and vertical activity in an open field in any age group, and there were no significant differences among dose groups in passive-avoidance conditioning in the young rats; adult and old rats showed low passive-avoidance conditioning regardless of aluminum dose.[200]

Several reproductive studies have examined neurobehavioural changes in the offspring of dams exposed to aluminum in the diet. When Swiss-Webster mice were fed aluminum as aluminum lactate in a purified diet (25, 500 or 1000 µg Al/g diet; 5, 100 and 200 mg/kg bw per day at the beginning of pregnancy and 10.5, 210 and 420 mg/kg bw per day near the end of lactation) from conception to weaning, weanlings whose dams had been fed high-aluminum diets generally exhibited greater foot splay, decreased sensitivity to heat and greater forelimb and hindlimb grip strength.[191]

Swiss Webster mice were exposed to 7 (controls), 500 or 1000 µg Al/g diet as aluminum lactate (equivalent to an average adult mouse intake of 1.4, 100 and 200 mg Al/kg bw per day) from conception until weaning or from conception through adulthood. Enhanced cagemate aggression in offspring as adults was observed at 1000 µg Al/g diet, and both treatment diets led to faster attainment of criterion during the training phase of the operant studies and reduced grip strength; however, there was no effect on performance of cognitive tasks (delayed spatial alternation or discrimination reversal testing). The authors identified 500 µg Al/g diet, equivalent to about 100 mg Al/kg bw per day, as the lowest-observed-adverse-effect level (LOAEL). According to the authors, the similar behavioural effects in mice

exposed to both diets suggest that accumulated body burden rather than daily intake may be related to neurobehavioural effects.[201]

Golub *et al.*[192] fed Swiss Webster mice either 25 (control) or 1000 (high Al) µg Al/g diet (as aluminum lactate) (about 5 and 250 mg/kg bw per day) from conception through lactation; litters were fostered either between or within groups. Neurobehavioural tests administered at weaning showed effects of high aluminum exposure during gestation and/or lactation on forelimb grasp strength, negative geotaxis, hindlimb grasp and temperature sensitivity.

When pregnant Wistar rats were treated orally with aluminum (400 mg Al/kg bw per day) as aluminum lactate during three periods of gestation (day 1 to day 7, day 1 to day 14, and day 1 to parturition), no effects on litter size, mortality rate or weight gain of pups were observed. However, significant effects in the negative geotaxis test (second and third gestational groups) and in the locomotor coordination and operant conditioning tests (all three treatment groups) were observed.[202]

An increase in pre-weaning mortality and a delay in weight gain and neuromotor development in surviving pups were reported in the offspring of albino Wistar rats given oral doses (in the diet) of aluminum chloride (equivalent to about 155 and 192 mg Al/kg bw per day) from day 8 of gestation through parturition.[203] Neurotoxicity and weight loss were also reported in mouse dams fed a diet containing aluminum lactate at 500 or 1000 ppm from day 0 of gestation to day 21 postpartum. Offspring showed growth retardation and somewhat delayed neurobehavioural development, which was consistent with maternal toxicity.[204] Donald *et al.*[191] suggested that the effects observed in this experiment may have been attributable to the low trace metal content in the diet to which the aluminum was added.

In a study in which pregnant rats were exposed to a 20% solution of Maalox (a stomach antacid) in tap water (approximately 3.2 mg Al/mL) from the second day of gestation, Anderson *et al.*[205] found that offspring of aluminum-exposed dams showed significantly more aggressive responses, although the time spent on each aggressive response was less than in controls. Furthermore, the offspring of aluminum-exposed mothers showed a significantly longer latency period in the escape-training phase following a three-day period of exposure to non-avoidable shocks.

Classification and Assessment

Aluminum occurs naturally in water. During surface water treatment, alum (aluminum sulphate) is normally added as a coagulant to assist in the removal of turbidity, which results in the reduction of pathogenic microorganisms, such as viruses and *Giardia*; coagulation also reduces the formation of disinfection by-products by removing organic material prior to disinfection. However, high residual aluminum levels in some waters can result in deposition of gelatinous aluminum-containing substances in the distribution system and subsequent flow rate reductions.[41,42] High residual aluminum levels can also interfere with the disinfection process by enmeshing and protecting micro-organisms.[44] Residual aluminum concentrations in finished waters are a function of a variety of factors, including the aluminum levels in the source water, the amount of alum used as coagulant, pH, temperature and the processes used to treat the surface water. Under optimal conditions, the conventional surface water treatment process can achieve a minimum aluminum concentration in the finished drinking water of around 30 µg/L[32]; the concentration may be higher — up to 200 µg/L or more — with direct or in-line filtration.

Aluminum has no known beneficial effect in humans. There is evidence that aluminum is neurotoxic in animals at higher doses. High levels of aluminum in the blood and tissues of patients with chronic renal disease and undergoing dialysis caused acute dementia[123] resulting from iatrogenic exposure to aluminum.[117] Aluminum may be a contributory factor in certain neurodegenerative diseases, such as AD, ALS and PD. Aluminum has been found in the neurofibrillary tangles in brains of AD patients examined post-mortem, but whether it is a cause or a result of the condition is unknown. The role of aluminum in ALS and PD is not clear either.

Several epidemiological studies have reported a small increased relative risk of AD associated with high aluminum concentrations in drinking water.[140,142,145,151,154,157] All these studies have methodological weaknesses, but a true association between high aluminum concentrations in drinking water and dementia (including AD) cannot be ruled out, especially for the most elderly (e.g., over 75).[17,144] According to a review by Doll,[131] the evidence from several epidemiological, clinical and experimental studies suggests that aluminum is neurotoxic in humans but does not suggest that it causes AD. However, Doll[131] stressed that the possibility that aluminum does cause AD must be kept open until the uncertainty about the neuropathological evidence is resolved.

Food is the main source of aluminum intake; drinking water contributes only about 3% of total daily intake. The relative bioavailability of aluminum from the two sources is not known. Experimental studies have shown that the actual amount of aluminum absorbed from water depends on a number of factors, including the presence of other dietary constituents in the gastrointestinal tract that can either enhance (e.g., citrate) or suppress (e.g., phosphate) its uptake. Aluminum in finished water is largely in the form of dissolved species,

including soluble organic species, which appear to be the most readily absorbed. Little is known about the bioavailability of aluminum in food, although it is known that aluminum in tea is highly complexed and thus insoluble. The possibility must be considered that the uptake of aluminum in drinking water is not insignificant,[17,144] even though it is low. This is particularly true in the elderly, as absorption may be higher in that population traditionally considered at greatest risk for AD.[72,156]

Rationale

To minimize any potential risk from residual aluminum in water treated with aluminum-based coagulants, water treatment processes should be optimized in order to reduce residual aluminum levels to the lowest extent possible. A specific operational guidance value will depend on water characteristics and the treatment process used. An operational guidance value of less than 100 µg/L total aluminum is recommended for conventional treatment plants using aluminum-based coagulants. For direct or in-line filtration plants or for plants with lime softening, an operational guidance value of less than 200 µg/L should be considered. These values are based on a 12-month running average of monthly samples. For certain water supplies and types of treatment systems, this value must be determined for individual plants by considering the ability of the plants' processes to reduce aluminum. It is recognized that the possible health effects are not well defined and that the contribution of drinking water to any health effect is unknown; thus, there are insufficient data at present to support setting a health-based guideline.

For conventional surface water treatment plants using aluminum-based coagulants, optimization of the clarification process (coagulant dose optimization, pH control and good mixing, flocculation, sedimentation and filtration) can minimize aluminum levels in the finished water. From a plant operational point of view, it is important to reduce both total and dissolved aluminum — dissolved as a measure of optimization of coagulant, and total as a measure of particulate removal through filtration. Dissolved aluminum is defined as aluminum that passes through a 0.22-µm filter. Aluminum concentrations should be expressed as a running annual average of monthly samples, because aluminum concentrations in drinking water can vary quite rapidly with changes in raw water quality or with operational changes.

Optimization of pH prior to clarification is a recognized means of reducing residual aluminum levels in the finished water. However, any measures taken to lower pH in order to reduce residual aluminum must be accompanied by an evaluation of the effect of such changes on the chemical corrosiveness of the finished water. Remedial actions for the production of corrosive water include the addition of an alkali following filtration to raise pH or the use of phosphate corrosion inhibitors. The use of alternative coagulants or alternative treatment processes may also be considered, although the substitution of one coagulant or treatment process for another should be undertaken only after the safety and effectiveness of the substitute have been thoroughly studied.

It is not expected that all water supplies using aluminum-based coagulants will be able to reduce their dissolved and total aluminum concentrations immediately. When water systems are expanded or upgraded, every effort should be made to reduce residual aluminum concentrations in the finished drinking water to as low a level as possible. However, attempts to minimize aluminum residuals must not compromise either the effectiveness of disinfection processes (i.e., microbiological quality) or the performance of coagulation/sedimentation/filtration processes in the removal of disinfection by-product precursors.

References

1. Bokovay, G. Aluminum. In: Canadian minerals yearbook. Mineral Resources Branch, Department of Energy, Mines and Resources, Ottawa. pp. 8.1–8.26 (1988).

2. Jones, K.C. and Bennett, B.G. Exposure of man to environmental aluminum — an exposure commitment assessment. Sci. Total Environ., 52: 65–82 (1986).

3. Miller, R.G., Kopfler, F.C., Kelty, K.C., Stober, J.A. and Ulmer, N.S. The occurrence of aluminum in drinking water. J. Am. Water Works Assoc., 76: 84–91 (1984).

4. Alberta Environment. Heavy metals analysis results, 1980–1987. Municipal Engineering Branch, Pollution Control Division, March (1988).

5. Ontario Ministry of the Environment. Selected results from drinking water surveillance program for Al levels in Ontario treatment plants 1987–1988 (1988), cited in reference 9.

6. Manitoba Department of Environment. Aluminum study data (submitted to Health Canada) (1995).

7. Nargang, D.D. Personal communication. Saskatchewan Environment and Resource Management (1998).

8. Bérubé, D. and Brûlé, D.G. An Atlantic Canada shallow well drinking water study: first phase results of a national survey for major and trace elements, and aluminum speciation. In: Planning for tomorrow. Proceedings of the Sixth National Conference on Drinking Water, Victoria, B.C., October 16–18, 1994. W. Robertson, T. Kauri and S. Irwin (eds.). American Water Works Association, Denver, CO. pp. 307–321 (1996).

9. Hill, R.J. and Hill, M. An exposure assessment of the health hazards associated with the intake of aluminium. Part II of a report on the effects of aluminium on human health. Prepared for the Department of Health and Welfare, Ottawa (1989).

10. Letterman, R.D. and Driscoll, C.T. Survey of residual aluminium in filtered water. J. Am. Water Works Assoc., 80: 154–158 (1988).

11. Pennington, J.A.T. Aluminium content of foods and diets. Food Addit. Contam., 5(2): 161–232 (1988).

12. Koch, K.R., Pougnet, M.A.B., DeVilliers, S. and Monteagudo, F. Increased urinary excretion of aluminium after drinking tea. Nature (London), 333: 122 (1988).

13. Gardner, M.J. and Gunn, A.M. Bioavailability of aluminum from food and drinking water. In: Alzheimer's disease and the environment. Proceedings of the conference. Lord Walton of Detchant (ed.). Royal Society of Medicine, Round Table Series No. 26, London, U.K. p. 79 (1991).

14. Graves, A.B., White, E., Koepsell, T.D., Reifler, B.V., van Bell, G. and Larson, E.B. The association between aluminum-containing products and Alzheimer's disease. J. Clin. Epidemiol., 43: 35–44 (1990).

15. Flaten, T.P., Glattre, E., Viste, A. and Sureide, O. Mortality from dementia among gastroduodenal ulcer patients. J. Epidemiol. Commun. Health, 45: 203–206 (1991).

16. Lione, A. Aluminum toxicology and the aluminum-containing medications. Pharm. Ther., 29: 255–285 (1985).

17. Nieboer, E., Gibson, B.L., Oxman, A.D. and Kramer, J.R. Health effects of aluminum: a critical review with emphasis on aluminum in drinking water. Environ. Rev., 3: 29–81 (1995).

18. Lione, A., Allen, P.V. and Smith, J.C. Aluminum coffee percolators as a source of dietary aluminium. Food Chem. Toxicol., 22: 265–268 (1984).

19. Ministry of Agriculture, Fisheries and Food. Survey of aluminium, antimony, chromium, cobalt, indium, nickel, thallium and tin in food. MAFF Food Surveillance Paper No. 15, Her Majesty's Stationery Office, London, U.K. (1985).

20. Pennington, J.A.T. and Schoen, S.A. Estimates of dietary exposure to aluminium. Food Addit. Contam., 12(1): 119–128 (1995).

21. Greger, J.L. Aluminum metabolism. Annu. Rev. Nutr., 13: 43–63 (1993).

22. Barrie, L.A. and Hoff, R.M. Five years of air chemistry observations in the Canadian Arctic. Atmos. Environ., 19: 1995–2010 (1985).

23. Klenn, R.F. and Gray, J.M.L. A study of the chemical composition of particulate matter and aerosols over Edmonton. RMD Report No. 82/9, Research Management Division, Alberta Environment (1982).

24. Environment Canada. Table of mean aluminum loadings and fine/coarse ratios in 15 urban stations (1986), cited in reference 9.

25. Ontario Ministry of the Environment. Cumulative ambient air concentrations listings, August 31, 1981 – January 4, 1983. Toronto (1984).

26. Van Oostdam, J.C., Zwanenburg, H. and Harrison, J.R. Canadian perspectives on aluminum. Environ. Geochem. Health, 12: 71–74 (1990).

27. Sollars, C.J., Bragg, S., Simpson, A.M. and Perry, R. Aluminium in European drinking water. Environ. Technol. Lett., 10: 131–150 (1989).

28. Driscoll, C.T. and Letterman, R.D. Factors regulating residual aluminium concentrations in treated waters. Environmetrics, 3: 287–309 (1995).

29. Martell, A.E. and Motekaitis, R.J. Coordination chemistry and speciation of Al(III) in aqueous solution. In: Environmental chemistry and toxicology of aluminum. T.E. Lewis (ed.). Lewis Publishers, Chelsea, MI. pp. 3–17 (1989).

30. Driscoll, C.T. and Letterman, R.D. Chemistry and fate of Al(III) in treated drinking water. J. Environ. Eng., 114(1): 21–37 (1988).

31. Van Benschoten, J.E. and Edzwald, J.K. Measuring aluminum during water treatment: methodology and application. J. Am. Water Works Assoc., 82(5): 71–78 (1990).

32. Gardner, M.J. and Gunn, A.M. Speciation and bioavailability of aluminium in drinking water. Chem. Speciation Bioavailab., 7(1): 9–16 (1995).

33. Bérubé, D. and Brûlé, D.G. A validation study of a field aluminum speciation method for drinking water supplies. Environmental Health Directorate, Health Canada, Ottawa (1996).

34. American Public Health Association, American Water Works Association and Water Environment Federation. Standard methods for the examination of water and wastewater. 19th edition. American Public Health Association, Washington, DC (1995).

35. Bérubé, D., Brûlé, D.G., Dabeka, L. and Santagati, A. Aluminum speciation in drinking water treatment/distribution networks. Paper 2321, Fifth Chemical Congress of North America, Cancun, Mexico, November 11–15 (1997).

36. Méranger, J.C. and Lo, B. Selected anions and trace elements in Canadian drinking water supplies. J. Am. Chem. Soc., 32(2): 34 (1992).

37. Morris, J.K. and Knocke, W.R. Temperature effects on the use of metal ion coagulants in water treatment. J. Am. Water Works Assoc., 76(3): 74–79 (1984).

38. Foundation for Water Research. Review of the toxicology of aluminium with special reference to drinking water. Research Report No. FR-0068, Marlow, Bucks, U.K. (1990).

39. Bergman, J. Personal communication. Buffalo Pound Water Administration Board, Regina (1998).

40. World Health Organization. Guidelines for drinking water quality: Health criteria and other supporting information. Vol. 2. Geneva. p. 249 (1984).

41. Fitch, D.E. and McCollum, G.R. Restoring the flow of a finished water pipeline. J. Am. Water Works Assoc., 78(1): 35–38 (1986).

42. Costello, J.J. Postprecipitation in distribution systems. J. Am. Water Works Assoc., 76: 46–49 (1984).

43. American Water Works Association Research Foundation. Aluminum in drinking water and Alzheimer's disease: a resource guide. AWWA Research Foundation and the American Water Works Association. 115 pp. (1993).

44. Hoff, J.C. The relationship of turbidity to disinfection of potable water. Presented at the Conference on the Evaluation of Microbiology Standards for Drinking Water. Office of Water Supply, U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC (1977), cited in reference 43.

45. Jekel, M.R. Removal of aluminum in coagulation and from acidic raw waters. Paper presented at the 18th International Water Supply Congress, Special Subject No. 8. International Water Supply Association, Copenhagen (1991).

46. Driscoll, C.T., Letterman, R.D. and Fitch, D.E. Residual aluminum in filtered water. Report prepared for the American Water Works Association Research Foundation, January. 71 pp. (1987).

47. Haarhoff, J. and Cleasby, J.L. Comparing aluminum and iron coagulants for in-line filtration of cold water. J. Am. Water Works Assoc., 80: 168–175 (1988).

48. American Water Works Association Coagulation Committee. Committee report: Coagulation as an integrated water treatment process. J. Am. Water Works Assoc., 81: 72–78 (1989).

49. Greger, J.L. Aluminum and tin. World Rev. Nutr. Diet., 54: 255–285 (1987).

50. Ganrot, P.O. Metabolism and possible health effects of aluminium. Environ. Health Perspect., 65: 363–441 (1986).

51. Greger, J.L. and Powers, C.F. Assessment of exposure to parenteral and oral aluminum with and without citrate using a desferrioxamine test in rats. Toxicology, 76: 119–132 (1992), cited in reference 21.

52. Weberg, R. and Berstad, A. Gastrointestinal absorption of aluminium from single doses of aluminium containing antacids in man. Eur. J. Clin. Invest., 16: 428–432 (1986).

53. Partridge, N.A., Regnier, F.E., White, J.L. and Hem, S.L. Influence of dietary constituents on intestinal absorption of aluminum. Kidney Int., 35: 1413–1417 (1989).

54. Martin, R.B. Aluminium speciation in biology. Ciba Found. Symp., 169: 5–25 (1992).

55. Van der Voet, G.B. Intestinal absorption of aluminium. Ciba Found. Symp., 169: 109–122 (1992).

56. Walton, J., Harris, G. and Wilcox, D. Bioavailability of aluminium from drinking water: co-exposure with foods and beverages. Research Report 83, Urban Water Research Association of Australia, Melbourne (1994), cited in reference 69.

57. Rodger, R.S.C., Muralikrishna, G.S., Halls, D.J., Henderson, J.B., Forrest, J.A., Macdougall, A.I. and Fell, G.S. Ranitidine suppresses aluminum absorption in man. Clin. Sci., 80: 505–508 (1991).

58. Froment, D.P., Molitoris, B.A., Buddington, B., Miller, N. and Alfrey, A.C. Site and mechanism of enhanced gastrointestinal absorption of aluminum by citrate. Kidney Int., 36(6): 978–984 (1989).

59. Reiber, S., Kukull, W. and Standish-Lee, P. Drinking water aluminum and bioavailability. J. Am. Water Works Assoc., 88: 86–100 (1995).

60. Kaehny, W.D., Hegg, A.P. and Alfrey, A.C. Gastrointestinal absorption of aluminum from aluminum-containing antacids. N. Engl. J. Med., 296: 1389–1390 (1977).

61. Yokel, R.A. and McNamara, P.J. Influence of renal impairment, chemical form and serum protein binding on intravenous and oral aluminium kinetics in the rabbit. Toxicol. Appl. Pharmacol., 95: 32–43 (1988).

62. Forster, D.P., Newens, A.J., Kay, D.W.K. and Edwardson, J.A. Risk factors in clinically diagnosed presenile dementia of the Alzheimer type: a case–control study in northern England. J. Epidemiol. Commun. Health, 49: 253–258 (1995).

63. French, P., Gardner, M.J. and Gunn, A.M. Dietary aluminium and Alzheimer's disease. Food Chem. Toxicol., 27: 495–496 (1989).

64. Fairweather-Tait, S.J., Piper, Z., Fatemi, S.J.A. and Moore, G.R. The effect of tea on iron and aluminium metabolism in the rat. Br. J. Nutr., 65: 61–68 (1991).

65. Powell, J.J., Greenfield, S.M., Parkes, H.G., Nicholson, J.K. and Thompson, R.P.H. Gastro-intestinal availability of aluminium from tea. Food Chem. Toxicol., 31(6): 449–454 (1993).

66. Butterworth, K.R., Drewitt, P.N., Springall, C.D. and Moorhouse, S.R. Bioavailability of aluminium. Lancet, 339: 1489 (1992).

67. Owen, L.M.W., Crews, H.M. and Massey, R.C. Aluminium in tea: SEC–ICP–MS speciation studies of infusions and simulated gastro-intestinal digests. Chem. Speciation Bioavailab., 4(3): 89–96 (1992).

68. Drewitt, P.N., Butterworth, K.R., Springall, C.D. and Moorhouse, S.R. Plasma levels of aluminium after tea ingestion in healthy volunteers. Food Chem. Toxicol., 31(1): 19–23 (1993).

69. Walton, J., Tuniz, C., Fink, D., Jacobsen, G. and Wilcox, D. Uptake of trace amounts of aluminum into the brain from drinking water. NeuroToxicology, 16(1): 187–190 (1995).

70. Slanina, P., Frech, W., Ekström, L.-G., Lööf, L., Slorach, S. and Cedergren, A. Dietary citric acid enhances absorption of aluminum in antacids. Clin. Chem., 32: 539–541 (1986).

71. Fulton, B. and Jeffery, E.H. Absorption and retention of aluminum from drinking water. 1. Effect of citric and ascorbic acids on aluminum tissue levels in rabbits. Fundam. Appl. Toxicol., 14: 788–796 (1990).

72. Taylor, G.A., Ferrier, I.N., McLoughlin, I.J., Fairbairn, A.F., McKeith, I.G., Lett, D. and Edwardson, J.A. Gastrointestinal absorption of aluminium in Alzheimer's disease: response to aluminium citrate. Age Ageing, 21: 81–90 (1992).

73. Nolan, C.R., DeGoes, J.J. and Alfrey, A.C. Aluminum and lead absorption from dietary sources in women ingesting calcium citrate. South. Med. J., 87(9): 894–898 (1994).

74. Jouhanneau, P., Lacour, B., Raisbeck, G., Yiou, F., Bauide, H., Brown, E. and Drücke, T. Gastrointestinal absorption of aluminum in rats using ^{26}Al and accelerator mass spectrometry. Clin. Nephrol., 40(4): 244–248 (1993).

75. Kruck, T.P.A. and Crapper McLachlan, D.R. Aluminum as a pathogenic factor in senile dementia of the Alzheimer type: ion specific chelation. In: Alzheimer's disease and related disorders. K. Iqbal, H.M. Wisniewski and B. Winblad (eds.). Alan R. Liss, Inc., New York, NY. Prog. Clin. Biol. Res., 317: 1155–1167 (1989).

76. Domingo, J.L., Gomez, M., Sanchez, D.J., Llobet, J.N. and Corbella, J. Effect of various dietary constituents on gastrointestinal absorption of aluminum from drinking water and diet. Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol., 79: 377–380 (1993).

77. Domingo, J.L., Gomez, M., Llobet, J.M., del Castillo, D. and Corbella, J. Influence of citric, ascorbic and lactic acids on the gastrointestinal absorption of aluminum in uremic rats. Nephron, 66: 108–109 (1994).

78. Alfrey, A.C. Physiology of aluminum in man. In: Aluminum and health: a critical review. H.J. Gitelman (ed.). Marcel Dekker, New York, NY. pp. 101–124 (1989).

79. Wills, M.R. and Savory, J. Aluminum and chronic renal failure: sources, absorption, transport, and toxicity. Crit. Rev. Clin. Sci., 27: 59–107 (1989).

80. Van der Voet, G.B. and De Wolff, F.A. The effect of di- and trivalent iron on the intestinal absorption of aluminum in rats. Toxicol. Appl. Pharmacol., 90: 190–197 (1987).

81. Driscoll, C.T. and Schecher, W.D. Aqueous chemistry of aluminium. In: Metal ions in biological systems. H. Sigel and A. Sigel (eds.). Marcel Dekker, New York, NY. pp. 63–64 (1988).

82. Martin, R.B. The chemistry of aluminum as related to biology and medicine. Clin. Chem., 32(10): 1797–1806 (1986).

83. Wicklund Glynn, A., Sparen, A., Danielsson, L.-G., Haegglund, G. and Jorhem, L. Bioavailability of labile aluminium in acidic drinking water: a study in the rat. Food Chem. Toxicol., 33(5): 403–408 (1995).

84. Edwardson, J.A., Moore, P.B., Ferrier, I.N., Lilley, J.S., Newton, G.W.A., Barker, J., Templar, J. and Day, J.P. Effect of silicon on gastrointestinal absorption of aluminium. Lancet, 342(7): 211–212 (1993).

85. Spencer, H., Kramer, L., Norris, C. and Wiatrowski, E. Effect of aluminum hydroxide on fluoride metabolism. Clin. Pharmacol. Ther., 28(4): 529–535 (1980).

86. Greger, J.L. and Sutherland, J.E. Aluminum exposure and metabolism. Crit. Rev. Clin. Lab. Sci., 34(5): 439–474 (1997).

87. Lindholm, T., Thysell, H., Ljunggren, L., Divino, J.C., Schunnesson, M. and Stenstam, M. Aluminum in patients with uremia and patients with enteropathy. Nieren-Hochdruckkr., 12: S192–S197 (1983).

88. Knoll, O., Kellinghaus, B., Bertram, H.P., Zumkley, H. and Graeffe, U. Gastrointestinal absorption of aluminium in chronic renal insufficiency. Contrib. Nephrol., 38: 24–31 (1984).

89. Ittel, T.H., Gladziwa, U., Mück, W. and Sieberth, H.G. Hyperaluminaemia in critically ill patients: role of antacid therapy and impaired renal function. Eur. J. Clin. Invest., 21: 96–102 (1991).

90. Lindberg, J.S., Copley, J.B., Koenig, K.G. and Cushner, H.M. Effect of citrate on serum aluminum concentrations in hemodialysis patients: a prospective study. South. Med. J., 86: 1385–1388 (1993).

91. Magnusson, M., Magnusson, K.E., Sundqvist, T. and Denneberg, T. Impaired intestinal barrier function measured by differently sized polyethylene glycols in patients with chronic renal failure. Gut, 32(7): 754–759 (1991).

92. Bishop, N., McGraw, M. and Ward, N. Aluminium in infant formulas [letter to the editor]. Lancet, i(8637): 490 (1989).

93. Lindholm, T., Thysell, H., Ljunggren, L., Divino, J.C., Schunnesson, M. and Stenstam, M. Aluminum in patients with uremia and patients with enteropathy. Nieren-Hochdruckkr., 12: 192–197 (1985).

94. Bjertness, E., Candy, J.M., Torvik, A., Ince, P., McArthur, F., Taylor, G.A., Johansen, S.W., Alexander, J., Grønnesby, J.K., Bakketeig, L.S. and Edwardson, J.A. Content of brain aluminum is not elevated in Alzheimer disease. Alzheimer Dis. Assoc. Disord., 10(3): 171–174 (1996).

95. Nieboer, E. Biomarkers of inherited and acquired susceptibility to toxic substances. In: Molecular toxicology: biomarkers and transgenic models. Proceedings of the 27th Annual Symposium of the Society of Toxicology of Canada, Montreal, December 1–2 (1994).

96. Fosmire, G.J., Focht, S.J. and McClearn, G.E. Genetic influences on tissue deposition of aluminum in mice. Biol. Trace Element Res., 37: 115–121 (1993).

97. American Water Works Association. Use of aluminum salts in drinking water treatment. A White Paper, approved April 11, 1997. To be published in AWWA MainStream (1997).

98. Day, J.P., Barker, J., Evans, L.J.A., Perks, J., Seabright, P.J., Ackrill, P., Lilley, J.S., Drumm, P.V. and Newton, G.W.A. Aluminium absorption studied by ^{26}Al tracer. Lancet, 337: 1345 (1991).

99. Fatemi, S.J.A., Kadir, F.H.A. and Moore, G.R. Aluminium transport in blood serum. Binding of aluminium by human transferrin in the presence of human albumin and citrate. Biochem. J., 280: 527–532 (1991).

100. Pullen, R.G.L., Candy, J.M., Morris, C.M., Taylor, G., Keith, A.B. and Edwardson, J.A. Gallium-67 as a potential marker for aluminium transport in rat brain: implications for Alzheimer's disease. J. Neurochem., 55: 251–259 (1990).

101. Crapper, D.R., Quittkat, S., Krishnan, S.S., Dalton, A.J. and De Boni, U. Intranuclear aluminum content in Alzheimer's disease, dialysis encephalopathy, and experimental aluminum encephalopathy. Acta Neuropathol., 50: 19–24 (1980).

102. Zumkley, H., Bertram, H.P., Brandt, M., Roedig, M., Spieker, S. and Kisters, K. Aluminium concentration in bone and brain tissue in humans taking antacids. Fortschr. Med., 105(Suppl. 19): 15–18 (1987) (in German, with English summary).

103. Altmann, P., Al-Salihi, F., Butter, K., Cutler, P., Blair, J., Leeming, R., Cunningham, J. and Marsh, F. Serum aluminum levels and erythrocyte dihydropteridine reductase activity in patients on hemodialysis. N. Engl. J. Med., 317: 80–84 (1987).

104. Şahin, G., Varol, I., Temizer, A., Benli, K., Demirdamar, R. and Duru, S. Determination of aluminum levels in the kidney, liver, and brain of mice treated with aluminum hydroxide. Biol. Trace Element Res., 41: 129–135 (1994).

105. Dollinger, H.C., Zumkey, H., Spieker, C. *et al.* Aluminum in antacids shown to accumulate in brain and bone tissue. Gastroenterol. Obs., 5: 478 (1986), cited in reference 135.

106. Wenk, G.L. and Stemmer, J.L. Suboptimal dietary zinc intake increases aluminum accumulation into the rat brain. Brain Res., 288: 283–395 (1983).

107. Alfrey, A.C. Aluminum metabolism. Kidney Int., 29(Suppl. 18): S-8–S-11 (1986).

108. Sedman, A.B., Wilkening, G.N., Warady, B.A., Lum, G.M. and Alfrey, A.C. Encephalopathy in childhood secondary to aluminum toxicity. J. Pediatr., 105(5): 836–838 (1984).

109. Greger, J.L. and Baier, M.J. Excretion and retention of low or moderate levels of aluminium by human subjects. Food Chem. Toxicol., 21: 473–477 (1983).

110. Priest, N.D. The bioavailability and metabolism of aluminum compounds in man. Proc. Nutr. Soc., 52: 231–240 (1993).

111. Gupta, S.K., Waters, D.H. and Gwilt, P.R. Absorption and disposition of aluminum in the rat. J. Pharm. Sci., 75(6): 586–589 (1986).

112. Talbot, R.J., Newton, D., Priest, N.D., Austin, J.G. and Day, J.P. Inter-subject variability in the metabolism of aluminium following intravenous injection as citrate. Hum. Exp. Toxicol., 14: 595–599 (1995).

113. Health Advisory Group. Water pollution at Lowermoor, North Cornwall. Report of the Lowermoor incident. Chaired by Professor Dame Barbara Clayton, July (1989).

114. Eastwood, J.B., Levin, G.E., Pazianas, M., Taylor, A.P., Denton, J. and Freemont, A.J. Aluminium deposition in bone after contamination of drinking water supply. Lancet, 336: 462–464 (1990).

115. Parkinson, I.S., Ward, M.K. and Kerr, D.N.S. Dialysis encephalopathy, bone disease and anaemia: the aluminium intoxication syndrome during regular haemodialysis. J. Clin. Pathol., 34: 1285–1294 (1981).

116. Touam, M., Martinez, F., Lacour, B., Bourdon, R., Zingraff, J., Di Giulio, S. and Drüeke, T. Aluminium-induced, reversible microcytic anemia in chronic renal failure: clinical and experimental studies. Clin. Nephrol., 19(6): 295–298 (1983).

117. Alfrey, A.C., LeGendre, G.R. and Kaehny, W.D. The dialysis encephalopathy syndrome. Possible aluminum intoxication. N. Engl. J. Med., 294(4): 184–188 (1976).

118. Starkey, B.J. Aluminium in renal disease: current knowledge and future developments. Ann. Clin. Biochem., 24: 337–344 (1987).

119. Banks, W.A., Kastin, A.J. and Banks, M.F. Evidence for aluminum as the toxin in the glucose intolerance of uremia (pseudodiabetes). Clin. Res., 35(1): 31A (1987).

120. Bowdler, N.C., Beasley, D.S., Fritze, E.C., Goulette, A.M., Hatton, J.D., Hession, J., Ostman, D.L., Rugg, D.J. and Schmittdiel, C.J. Behavioral effects of aluminum ingestion on animal and human subjects. Pharmacol. Biochem. Behav., 10: 505–512 (1979).

121. Dewberry, F.L., McKinney, T.D. and Stone, W.J. The dialysis dementia syndrome: report of fourteen cases and review of the literature. Am. Soc. Artif. Intern. Organs, 3: 102–108 (1980).

122. Altmann, P., Hamon, C., Blair, J., Dhanesha, U., Cunningham, J. and Marsh, F. Disturbance of cerebral function by aluminium in haemodialysis patients without overt aluminium toxicity. Lancet, ii: 7–12 (1989).

123. Alfrey, A.C., Hegg, A. and Craswell, P. Metabolism and toxicity of aluminum in renal failure. Am. J. Clin. Nutr., 33: 1509–1516 (1980).

124. Savory, J. and Wills, M.R. Dialysis fluids as a source of aluminium accumulation. Contrib. Nephrol., 38: 12–23 (1984).

125. Ackrill, P. Clinical aspects of dialysis encephalopathy. Presented at the Workshop on Aluminium and Health, Oslo, Norway, May 2–5 (1988).

126. Garruto, R.M., Yanagihara, R. and Gajdusek, D.C. Models of environmentally induced neurological disease: epidemiology and etiology of amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism-dementia in the Western Pacific. Environ. Geochem. Health, 12(1/2): 137–151 (1990).

127. Gajdusek, D.C. and Salazar, A. Amyotrophic lateral sclerosis and Parkinsonian syndromes in high incidence among the Auya and Jakai people of West New Guinea. Neurology, 32: 107–126 (1982).

128. Perl, D.P., Gajdusek, D.C., Garruto, R.M., Yanagihara, R.T. and Gibbs, C.J., Jr. Intraneuronal aluminium accumulation in amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism-dementia of Guam. Science, 217: 1053–1055 (1982).

129. Garruto, R.M. and Yase, Y. Neurodegenerative disorders of the western Pacific: the search for mechanisms of pathogenesis. Trends Neurosci., 9: 368–374 (1986).

130. Garruto, R.M. Cellular and molecular mechanisms of neuronal degeneration: amyotrophic lateral sclerosis, parkinsonism-dementia, and Alzheimer disease. Am. J. Hum. Biol., 1: 529–543 (1989).

131. Doll, R. Review: Alzheimer's disease and environmental aluminium. Age Ageing, 22: 138–153 (1993).

132. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Toxicological profile for aluminum (update). Draft for public comment. Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, Atlanta, GA (1997).

133. Crapper McLachlan, D.R. and Farnell, B.J. Aluminum in human health. In: Aluminum in the Canadian environment. M. Havas and J.F. Jaworski (eds.). NRCC No. 24759, National Research Council of Canada, Ottawa. pp. 153–173 (1986).

134. Xu, N., Majidi, V., Markesbery, W.R. and Ehmann, W.D. Brain aluminum in Alzheimer's disease using an improved GFAAS method. Neurotoxicology, 13: 735–744 (1992).

135. Crapper McLachlan, D.R., Kruck, T.P., Lukiw, W.J. and Krishnan, S.S. Would decreased aluminum ingestion reduce the incidence of Alzheimer's disease? Can. Med. Assoc. J., 145(7): 793–804 (1991).

136. Crapper, D.R. Functional consequences of neurofibrillary degeneration. In: The neurobiology of aging. S. Gershon and R.D. Terry (eds.). Raven Press, New York, NY (1976).

137. Edwardson, J.A., Klinowski, J., Oakley, A., Perry, R. and Candy, J. Aluminosilicates and the ageing brain: implications for pathogenesis of Alzheimer's disease. Ciba Found. Symp., 121: 160–179 (1986).

138. Lord Walton of Detchant (ed.). Alzheimer's disease and the environment. Proceedings of the conference. Royal Society of Medicine, Round Table Series No. 26, London, U.K. (1991).

139. Hardy, J.A. and Higgins, G.A. Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. Science, 256(5054): 184–185 (1992).

140. Frecker, M.F. Dementia in Newfoundland: identification of a geographical isolate? J. Epidemiol. Commun. Health, 45: 307–311 (1991).

141. Frecker, M. The relation of aluminium and other drinking water variables with dementia deaths in Newfoundland. Environmetrics, 6(3): 305–309 (1995).

142. Neri, L.C. and Hewitt, D. Aluminum, Alzheimer's disease, and drinking water [letter to the editor]. Lancet, 338: 390 (1991).

143. Neri, L.C., Hewitt, D. and Rifat, S.L. Aluminium in drinking water and risk for diagnoses of presenile Alzheimer's type dementia [abstract no. 453]. Neurobiol. Aging, 13(1): S115 (1992).

144. Smith, L.F. Public health role, aluminium and Alzheimer's disease. Environmetrics, 6(3): 277–286 (1995).

145. Forbes, W.F., Hayward, L.M. and Agwani, N. Dementia, aluminium, and fluoride [letter to the editor]. Lancet, 338: 1592–1593 (1991).

146. Forbes, W.F., Hayward, L.M. and Agwani, N. Geochemical risk factors for mental functioning, based on the Ontario Longitudinal Study of Aging (LSA) I. Results from a preliminary investigation. Can. J. Aging, 11(3): 269–280 (1992).

147. Forbes, W.F., McAiney, C.A., Hayward, L.M. and Agwani, N. Geochemical risk factors for mental functioning, based on the Ontario Longitudinal Study of Aging (LSA) II. The role of pH. Can. J. Aging, 13(2): 249–267 (1994).

148. Still, C.N. and Kelley, P. On the incidence of primary degenerative dementia vs. water fluoride content in South Carolina. Neurotoxicology, 1: 125–131 (1980).

149. McLachlan, D.R.C., Bergeron, C., Smith, J.E., Boomer, D. and Rifat, S.L. Risk for neuropathologically confirmed Alzheimer's disease and residual aluminum in municipal drinking water employing weighted residential histories. Neurology, 46: 401–405 (1996).

150. Wood, D.J., Cooper, C., Stevens, J. and Edwardson, J. Bone mass and dementia in hip fracture patients from areas with different aluminum concentrations in water supplies. Age Ageing, 17: 415–419 (1988).

151. Martyn, C.N., Barker, D.J.P., Osmond, C., Harris, E.C., Edwardson, J.A. and Lacey R.F. Geographical relation between Alzheimer's disease and aluminium in drinking water. Lancet, i: 59–62 (1989).

152. Martyn, C.N., Coggon, D.N., Inskip, H., Lacey, R.F. and Young, W.F. Aluminum concentrations in drinking water and risk of Alzheimer's disease. Epidemiology, 8: 281–286 (1997).

153. Vogt, T. Water quality and health — study of a possible relation between aluminium in drinking water and dementia. Central Bureau of Statistics of Norway, Oslo (1986).

154. Flaten, T.P. Geographical associations between aluminium in drinking water and death rates with dementia (including Alzheimer's disease), Parkinson's disease and amyotrophic lateral sclerosis in Norway. Environ. Geochem. Health, 12(1/2): 152–167 (1990).

155. Wettstein, A., Aeppli, J., Gautschi, K. and Peters, M. Failure to find a relationship between mnestic skills of octogenarians and aluminum in drinking water. Int. Arch. Occup. Environ. Health, 63: 97–103 (1991).

156. McLachlan, D.R.C. Aluminium and the risk for Alzheimer's disease. Environmetrics, 6(3): 233–275 (1995).

157. Michel, P., Commenges, D., Dartigues, J.F., Gagnon, M. and the Paquid Research Group. Study of the relationship between Alzheimer's disease and aluminium in drinking water [abstract no. 47]. Neurobiol. Aging, 11: 264 (1990).

158. Jacqmin, H., Commenges, D., Letenneur, L., Barberger-Gateau, P. and Dartigues, J.-F. Components of drinking water and risk of cognitive impairment in the elderly. Am. J. Epidemiol., 139(1): 48–57 (1994).

159. Jacqmin-Gadda, H., Commenges, D., Letenneur, L. and Dartigues, J.F. Silica and aluminum in drinking water and cognitive impairment in the elderly. Epidemiology, 7: 281–285 (1996).

160. Taylor, G.A., Newens, A.J., Edwardson, J.A., Kay, D.W.K. and Forster, D.P. Alzheimer's disease and the relationship between silicon and aluminium in water supplies in northern England. J. Epidemiol. Commun. Health, 49: 323–324 (1995).

161. Canadian Study of Health and Aging. The Canadian Study of Health and Aging: Risk factors for Alzheimer's disease in Canada. Neurology, 44: 2073–2080 (1994).

162. Heyman, A., Wilkinson, W.E., Stafford, J.A., Helms, M.J., Sigmon, A.H. and Weinberg, T. Alzheimer's disease: a study of epidemiological aspects. Ann. Neurol., 15: 335–341 (1984).

163. Rifat, S.L., Eastwood, M.R., Crapper McLachlan, D.R. and Corey, P.N. Effect of exposure of miners to aluminium powder. Lancet, 336: 1162–1165 (1990).

164. Bast-Pettersen, R., Drablos, P.A., Goffeng, L.O., Thomassen, Y. and Torres, C.G. Neuropsychological deficit among elderly workers in aluminum production. Am. J. Ind. Med., 25: 649–662 (1994).

165. Mur, J.M., Moulin, J.J., Meyer-Bisch, C., Massin, N., Coulon, J.P. and Loulergue, J. Mortality of aluminium reduction plant workers in France. Int. J. Epidemiol., 16(2): 257–264 (1987).

166. Thériault, G., Tremblay, C., Cordier, S. and Gingras, S. Bladder cancer in the aluminium industry. Lancet, i: 947–950 (1984).

167. Hicks, J.S., Hackett, D.S. and Sprague, G.L. Toxicity and aluminium concentration in bone following dietary administration of two sodium aluminium phosphate formulations in rats. Food Chem. Toxicol., 25(1): 533–538 (1987).

168. Gómez, M., Domingo, J.L., Llobet, J.M., Tomás, J.M. and Corbella, J. Short-term oral toxicity study of aluminium in rats. Arch. Farmacol. Toxicol., 12: 145–151 (1986).

169. Greger, J.L., Gum, E.T. and Bula, E.N. Mineral metabolism of rats fed various levels of aluminum hydroxide. Biol. Trace Element Res., 9: 67–77 (1986).

170. Greger, J.L., Bula, E.N. and Gum, E.T. Mineral metabolism of rats fed moderate levels of various aluminum compounds for short periods of time. J. Nutr., 115: 1708–1716 (1985).

171. Domingo, J.L., Llobet, J.M., Gómez, M., Tomás, J.M. and Corbella, J. Nutritional and toxicological effects of short-term ingestion of aluminum by the rat. Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol., 56(3): 409–419 (1987).

172. Pettersen, J.C., Hackett, D.S., Zwicker, G.M. and Sprague, G.L. Twenty-six week toxicity study with KASAL® (basic sodium aluminum phosphate) in beagle dogs. J. Environ. Geochem. Health, 12(1/2): 121–123 (1990).

173. Schroeder, H.A. and Mitchener, M. Life-term studies in rats: effects of aluminum, barium, beryllium, and tungsten. J. Nutr., 105: 421–427 (1975).

174. Schroeder, H.A. and Mitchener, M. Life-term effects of mercury, methylmercury and nine other trace metals on mice. J. Nutr., 105: 452–458 (1975).

175. Kanematsu, N., Hara, M. and Kada, T. Rec assay and mutagenicity studies on metal compounds. Mutat. Res., 77: 109–116 (1980).

176. Léonard, A. and Gerber, G.B. Mutagenicity, carcinogenicity and teratogenicity of aluminium. Mutat. Res., 196: 247–257 (1988).

177. Marzin, D.R. and Phi, H.V. Study of mutagenicity of metal derivatives with *Salmonella typhimurium* TA 102. Mutat. Res., 155: 49–51 (1985).

178. Leonard, A. and Leonard, E.D. Mutagenic and carcinogenic potential of aluminium and aluminium compounds. Toxicol. Environ. Chem., 23: 27–31 (1989).

179. Crapper McLachlan, D.R. Aluminum neurotoxicity: criteria for assigning a role in Alzheimer's disease. In: Environmental chemistry and toxicology of aluminum. T.E. Lewis (ed.). Lewis Publishers, Chelsea, MI (1989).

180. Roy, A.K., Talukder, G. and Sharma, A. Effects of aluminum sulphate on human leukocyte chromosomes *in vitro*. Mutat. Res., 244: 179–184 (1990).

181. Dixon, R.L., Sherins, R.J. and Lee, I.P. Assessment of environmental factors affecting male fertility. Environ. Health Perspect., 30: 53–68 (1979).

182. McCormack, K.M., Ottosen, L.D., Sanger, V.L., Sprague, S., Mayor, G.H. and Hook, J.B. Effect of prenatal administration of aluminum and parathyroid hormone on fetal development in the rat. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 161: 74–77 (1979).

183. Domingo, J.L., Paternain, J.L., Llobet, J.M. and Corbella, J. Effects of oral aluminum administration on perinatal and postnatal development in rats. Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol., 57(1): 129–132 (1987).

184. Gomez, M., Bosque, M.A., Domingo, J.L., Llobet, J.M. and Corbella, J. Evaluation of the maternal and developmental toxicity of aluminum from high doses of aluminum hydroxide in rats. Vet. Hum. Toxicol., 32(6): 545–548 (1990).

185. Gomez, M., Domingo, J.L. and Llobet, J.M. Developmental toxicity evaluation of oral aluminum in rats: influence of citrate. Neurotoxicol. Teratol., 13: 323–328 (1991).

186. Colomina, M.T., Gómez, M., Domingo, J.L., Llobet, J.M. and Corbella, J. Concurrent ingestion of lactate and aluminum can result in developmental toxicity in mice. Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol., 77(1): 95–106 (1992).

187. Colomina, M.R., Gómez, M., Domingo, J.L. and Corbella, J. Lack of maternal and developmental toxicity in mice given high doses of aluminium hydroxide and ascorbic acid during gestation. Pharmacol. Toxicol., 74: 236–239 (1994).

188. Domingo, J.L., Gómez, M., Bosque, M.A. and Corbella, J. Lack of teratogenicity of aluminum hydroxide in mice. Life Sci., 45: 243–247 (1989).

189. Ondreička, R., Ginter, E. and Kortus, J. Chronic toxicity of aluminium in rats and mice and its effects on phosphorus metabolism. Br. J. Ind. Med., 23: 305–312 (1966).

190. Crammer, J.M., Wilkins, J.D., Cannon, D.J. and Smith, L. Fetal–placental–maternal uptake of aluminum in mice following gestational exposure: effect of dose and route of administration. Neurotoxicology, 7(2): 601–608 (1986).

191. Donald, J.M., Golub, M.S., Gershwin, M.E. and Keen, C.L. Neurobehavioral effects in offspring of mice given excess aluminum in diet during gestation and lactation. Neurotoxicol. Teratol., 11: 345–351 (1989).

192. Golub, M.S., Keen, C.L. and Gershwin, M.E. Neurodevelopmental effect of aluminum in mice: fostering studies. Neurotoxicol. Teratol., 14: 177–182 (1992).

193. Golub, M.S., Han, B., Keen, C.L. and Gershwin, M.E. Developmental patterns of aluminum in mouse brain and effects of dietary aluminum excess on manganese deficiency. Toxicology, 81: 33–47 (1993).

194. Muller, G., Burnel, D., Gery, A. and Lehr, P.R. Element variations in pregnant and nonpregnant female rats orally intoxicated by aluminum lactate. Biol. Trace Element Res., 39: 211–219 (1993).

195. Cutrufo, C., Caroli, S., Delle Femmine, P., Ortolani, E., Palazzesi, S., Violante, N., Zapponi, G.A. and Loizzo, A. Experimental aluminium encephalopathy: quantitative EEG analysis of aluminium bioavailability. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 47: 204–206 (1984).

196. Fleming, J. and Joshi, J.G. Ferritin: isolation of aluminum–ferritin complex from brain. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 84: 7866–7870 (1987).

197. Commissaris, R.L., Cordon, J.J., Sprague, S., Keiser, J., Mayor, G.H. and Rech, R.H. Behavioral changes in rats after chronic aluminum and parathyroid hormone administration. Neurobehav. Toxicol. Teratol., 4: 403–410 (1982).

198. Cherruet, G., Bernuzzi, V., Desor, D., Hutin, M.-F., Burnel, D. and Lehr, P.R. Effects of postnatal aluminum exposure on choline acetyltransferase activity and learning abilities in the rat. Neurotoxicol. Teratol., 14: 259–264 (1992).

199. Yen-Koo, H.C. The effect of aluminum on conditioned avoidance response (CAR) in mice. Toxicol. Ind. Health, 8(1/2): 1–7 (1992).

200. Domingo, J.L., Llorens, J., Gomez, M., Sanchez, D.J., Llobet, J.M. and Corbella, J. Effects of aluminum ingestion on behavior in young, adult, and old rats. Toxicologist, 15(1): 311 (1995).

201. Golub, M.S., Han, B., Keen, C.L., Gershwin, M.E. and Tarara, R.P. Behavioral performance of Swiss Webster mice exposed to excess dietary aluminum during development or during development and as adults. Toxicol. Appl. Pharmacol., 133: 64–72 (1995).

202. Muller, G., Bernuzzi, V., Desor, D., Hutin, M.-F., Burnel, D. and Lehr, P.R. Developmental alterations in offspring of female rats orally intoxicated by aluminum lactate at different gestation periods. Teratology, 42: 253–261 (1990).

203. Bernuzzi, V., Desor, D. and Lehr, P.R. Effects of prenatal aluminum exposure on neuromotor maturation in the rat. Neurobehav. Toxicol. Teratol., 8: 115–119 (1986).

204. Golub, M.S., Gershwin, M.E., Donald, J.M., Negri, S. and Keen, C.L. Maternal and developmental toxicity of chronic aluminum exposure in mice. Fundam. Appl. Toxicol., 8: 346–357 (1987).

205. Anderson, B.J., Nash, S.M., Richard, M., Dungan, D.S. and Davis, S.F. Prenatal exposure to aluminum or stress: II. Behavioral and performance effects. Bull. Psychon. Soc., 23(6): 524–526 (1985).

Novembre 1998
(révisé en novembre 1998)

Aluminium

Valeur opérationnelle recommandée

Il n'existe aucune preuve convaincante et solide indiquant que l'aluminium dans l'eau potable peut être la cause d'effets nocifs chez l'être humain; l'aluminium n'affecte pas l'acceptabilité de l'eau potable par les consommateurs et ne nuit pas aux mécanismes d'approvisionnement d'eau de bonne qualité. En conséquence, on n'a pas établi de recommandation en matière de santé ou d'objectif esthétique pour l'aluminium dans l'eau potable.

À la lumière des progrès de la recherche sur les effets de l'aluminium et en vertu du principe de précaution, les stations de traitement d'eau utilisant des coagulants à base d'aluminium devraient optimiser leurs opérations afin de réduire le plus possible les niveaux d'aluminium résiduel dans l'eau traitée. Pour les stations qui utilisent des coagulants à base d'aluminium, des valeurs cibles opérationnelles de moins de 0,1 mg/L (100 µg/L) d'aluminium total sont recommandées pour les stations de traitement conventionnelles et de moins de 0,2 mg/L (200 µg/L) d'aluminium total pour les autres types de systèmes de traitement (p. ex. stations de filtration directe, de filtration en ligne et d'adoucissement à la chaux). Ces valeurs sont basées sur une moyenne mobile annuelle d'échantillons mensuels.

Toute tentative de réduire les résidus d'aluminium ne doit pas compromettre l'efficacité des procédés de désinfection (c.-à-d. la qualité microbiologique) ou l'élimination des précurseurs de sous-produits de la désinfection.

Identité, utilisation et sources dans l'environnement

L'aluminium est le métal le plus abondant sur terre; il constitue environ 8 p. cent de la croûte terrestre. On le trouve dans un certain nombre de minéraux, tels le feldspath et le mica qui, avec le temps, se décomposent en argile. L'aluminium est principalement extrait sous forme de bauxite, un minéral contenant de 40 à 60 p. cent d'oxyde d'aluminium (alumina). L'aluminium est également un composant normal du sol, des tissus des plantes et des tissus animaux.

Le Canada vient au troisième rang des producteurs d'aluminium; en 1988, la production nationale a été évaluée à 1,5 million de tonnes. Le métal est utilisé pour la production d'un grand nombre d'articles, comprenant matériaux de construction, boîtes métalliques et matériaux d'emballage, pièces de véhicules et carcasses d'avions.[1] Les sels d'aluminium sont utilisés par l'industrie pharmaceutique comme ingrédients importants des antiacides et des antidiarrhéiques. L'aluminium est également largement utilisé comme additif alimentaire et comme composant de matériaux d'emballage de produits alimentaires. De plus, une quantité importante de sels d'aluminium (alun) est communément ajoutée comme floculant lors du traitement de l'eau potable.

Exposition

Puisque l'aluminium est omniprésent dans l'environnement et est utilisé dans divers produits et procédés, il est inévitable que la population y soit exposée quotidiennement.

On trouve naturellement des quantités variables d'aluminium dans les eaux souterraines et dans les eaux de surface, y compris dans celles qui sont utilisées comme sources d'eau potable. La quantité d'aluminium dans l'eau de surface varie entre 0,012 et 2,25 mg/L dans les rivières et les fleuves d'Amérique du Nord.[2] Miller *et al.*[3] ont signalé que l'aluminium se retrouve plus fréquemment dans les eaux de surface que dans les eaux souterraines; seulement 9 p. cent des eaux souterraines présentaient des quantités détectables d'aluminium (limite de détection 0,014 mg/L), alors que 78 p. cent des eaux de surface contenaient de l'aluminium détectable.

Les niveaux d'aluminium dans l'eau potable au Canada varient considérablement. Les niveaux les plus élevés au Canada ont été enregistrés en Alberta où, en 1987, la concentration moyenne dans dix grands centres urbains a été de 0,384 mg/L; un échantillon d'eau a atteint une concentration de 6,08 mg/L.[4] Une étude effectuée en Ontario en 1987 indiquait des niveaux d'aluminium dans l'eau potable traitée s'échelonnant entre 0,003 mg/L et 4,6 mg/L avec une concentration

moyenne de 0,16 mg/L.[5] Au Manitoba, on a enregistré des niveaux d'aluminium allant jusqu'à 1,79 mg/L dans l'eau potable d'un réseau de distribution; la plupart des concentrations dans l'eau potable se situaient cependant au-dessous de 0,1 mg/L.[6] En Saskatchewan, la concentration moyenne d'aluminium dissous dans l'eau potable de Regina est d'environ 0,035 mg/L, alors qu'elle est d'environ 0,724 mg/L dans l'eau potable de Saskatoon.[7] Trente-cinq p. cent des puits peu profonds échantillonnés en 1993 dans 17 localités des provinces de l'Atlantique présentaient des concentrations d'aluminium élevées, qui s'échelonnaient entre 0,05 et 0,6 mg/L.[8] On a rapporté un niveau total moyen d'aluminium de 0,17 mg/L, après traitement, dans l'eau distribuée au Canada.[9] Lors d'une étude d'envergure nationale menée aux États-Unis auprès de 80 usines de traitement d'eau de surface utilisant l'alun, Letterman et Driscoll[10] ont signalé une concentration totale moyenne dans l'eau traitée de 0,085 mg/L.

Les concentrations d'aluminium dans les aliments varient largement (les moyennes s'échelonnent entre <0,001 et 69,5 mg/100 g) selon la nature des aliments.[11] On trouve les niveaux les plus élevés dans les noix, les grains et les produits laitiers, particulièrement les fromages fondus. Le thé/er accumule de grandes quantités d'aluminium, qui peut être libéré des feuilles de thé;[12] les concentrations d'aluminium dans le thé infusé se situent en général dans une gamme de 2 à 8 mg/L.[13] Une exposition est également possible par l'ingestion de l'aluminium contenu dans les additifs alimentaires et les médicaments en vente libre, dont les antiacides[14,15] et l'acide acétylsalycilique (aspirine) tamponné; selon la dose recommandée, on a signalé que l'exposition à l'aluminium par les antiacides pourrait être de 840-5 000 mg/j[16] ou de 120-7 200 mg/j,[17] et celle de l'aspirine tamponnée, de 126-728 mg/j[16] ou de 200-1 000 mg/j.[17] Il se peut également que l'aluminium libéré des ustensiles de cuisine, des contenants et des emballages en aluminium contribue à l'exposition par l'alimentation.[18]

On estime que l'apport total d'aluminium par toutes les sources alimentaires (excepté les médicaments en vente libre) pour un adulte est de 6 mg/j au Royaume-Uni[19] et de 8-9 et 7 mg/j (hommes et femmes adultes, respectivement) aux États-Unis;[20] certaines estimations mentionnaient toutefois des apports quotidiens plus élevés.[21] L'évaluation de l'apport d'aluminium variait entre 0,7 mg/j pour les nourrissons de 6-11 mois à 11,5 mg/j pour les garçons de 14-16 ans.[20] Une estimation de 7-9 mg/j est probablement raisonnable pour l'apport au Canada en raison des habitudes alimentaires similaires et de l'important échange de produits alimentaires en Amérique du Nord.

Les niveaux moyens d'aluminium dans l'air ambiant au Canada s'étendent sur une large plage. Dans les zones rurales, la plage s'étend de 0,013 $\mu g/m^3$ à Igloolik (Arctique)[22] à 1,42 $\mu g/m^3$ à Stony Plain, en Alberta.[23] Dans les zones urbaines, la plage s'étend d'environ 0,17 $\mu g/m^3$ à Victoria, en C.-B.[24] à 3,6 $\mu g/m^3$ à Edmonton, en Alberta.[23] Les concentrations atmosphériques d'aluminium dans les régions industrielles se situent généralement autour du milligramme par mètre cube. Les taux les plus élevés dans l'air ambiant au Canada ont été enregistrés à Edmonton (8,8 $\mu g/m^3$).[23] En utilisant une échelle de concentration dans l'air ambiant de 0,01-0,54 $\mu g/m^3$,[25] établie en Ontario en 1981-1983, Van Oostdam *et al.*[26] ont calculé une exposition quotidienne de 0,08-4,2 µg pour un adulte canadien, en admettant un apport quotidien d'air de 23 m^3 et une rétention de particules dans les poumons de 35 p. cent.

En admettant que la contribution des aliments soit de 8 mg/j (moyenne de 7-9 mg/j), que la contribution de l'air soit de 0,0042 mg (apport quotidien maximal en Ontario) et que la contribution de l'eau soit de 0,26 mg (concentration globale moyenne 0,17 mg/L, consommation quotidienne 1,5 L), l'apport d'un adulte serait de 8,26 mg d'aluminium par jour. Autrement dit, environ 97 p. cent de l'apport quotidien normal pour un adulte provient des aliments et le reste provient de l'eau potable; la contribution de l'air ambiant est négligeable. Ce calcul correspond à une étude sur l'aluminium dans l'eau potable en Europe, selon laquelle on a déduit que la contribution de l'eau potable à l'apport total était <5 p. cent de l'apport quotidien pour la plupart des adultes.[27] Toutefois, cet apport quotidien moyen de 8,26 mg, qui équivaut à environ 0,1 mg/kg p.c. par jour pour un adulte de 70 kg, peut être augmenté de façon importante chez les individus qui consomment de fortes doses d'antiacides à base d'aluminium ou d'aspirine tamponnée (jusqu'à environ 70-100 mg/kg p.c. par jour[16,17]).

Spéciation de l'aluminium dans l'eau

La spéciation chimique de l'aluminium dans l'eau potable est d'un intérêt particulier, car c'est la forme de l'aluminium qui détermine sa mobilité, sa biodisponibilité et sa toxicité.

Le pH est l'un des facteurs qui déterminent la forme d'aluminium présente dans l'eau. Dans l'eau brute contenant de faibles concentrations de composés organiques dissous, tels les acides humique et fulvique, la courbe d'évolution de l'aluminium dissous en fonction du pH ressemble à une parabole avec un minimum de solubilité très prononcé se situant approximativement au pH 6,5.[28] La solubilité de l'aluminium augmente à des pH moins élevés en raison de la formation de $Al(OH)_2^+$, $Al(OH)^{2+}$ et de $Al(H_2O)_6^{3+}$ — souvent abrégé en Al^{3+} et parfois appelé aluminium libre. Le $Al(OH)_3$ solide est l'espèce prédominante à des pH se situant entre 5,2 et 8,8, alors qu'à des pH supérieurs à 9, l'espèce prédominante est le $Al(OH)_4^-$, qui est soluble.[29]

La forme sous laquelle l'aluminium est présent dans l'eau potable dépend également de la fluoration de l'eau, puisque le fluorure a une affinité importante avec l'aluminium, surtout dans des conditions acides. Dans l'eau non fluorurée, à un pH dépassant 6,5 et à une concentration d'aluminium de 100 µg/L, l'espèce prédominante est l'$Al(OH)_4^-$. Dans l'eau fluorurée (typiquement 53 µmol/L), AlF_2^+ et AlF_3 sont parmi les espèces que l'on retrouve à un pH inférieur à 6,5; à des pH plus élevés, des complexes OH^-/F^- mélangés ou $Al(OH)_4^-$ peuvent se former.[17]

Lorsque l'alun est ajouté à l'eau brute lors du traitement, l'aluminium subit diverses transformations, selon la quantité d'alun ajoutée, la température, le pH, le type et la concentration de matières dissoutes ainsi que le type et la surface des particules présentes.[30]

Quatre études différentes ont analysé les fractions d'aluminium dans l'eau brute et dans l'eau potable.[30-33] Driscoll et Letterman[30] ont analysé l'eau du Lac Ontario avant et après traitement à l'aide d'alun, séparant l'aluminium en trois fractions : (1) l'aluminium monomère labile (inorganique), considéré comme comprenant les complexes aqueux (Al^{3+}), OH^- (alumino-hydroxyde), F^- (alumino-fluorure) et SO_4^{2-} (alumino-sulfate) d'aluminium monomère; (2) l'aluminium monomère non labile (organique), considéré comme une estimation de l'aluminium associé avec des solutés organiques; et (3) l'aluminium soluble dans les acides, que l'on pensait être de l'aluminium sous forme de particules ou des complexes alumino-organiques fortement liés. Une augmentation par un facteur de cinq du niveau de l'aluminium total était manifeste après ajout de coagulant et filtration. Environ 11 p. cent de l'aluminium (de l'eau brute et de l'alun) n'étaient pas éliminés lors du traitement, et cet aluminium résiduel était transporté par le réseau de distribution. Un changement de distribution de l'aluminium dans les trois fractions résultait également du traitement de l'eau. Avant traitement, l'aluminium était largement présent dans les fractions solubles dans les acides (30 p. cent) ou monomère organique (70 p. cent), et la concentration d'aluminium monomère inorganique était négligeable. Après traitement, seulement 14 p. cent étaient de l'aluminium soluble dans les acides; le reste de l'aluminium était lié à la matière organique (24 p. cent), était présent sous forme de complexes d'hydroxyde d'aluminium monomère (45 p. cent) ou était complexé avec le fluorure (17 p. cent). Autrement dit, l'aluminium monomère inorganique représentait la principale fraction d'aluminium après traitement de l'eau (62% du total).

Van Benschoten et Edzwald[31] ont déterminé les fractions d'aluminium dans les eaux brute et traitée (alun) de deux stations de traitement d'eau (les coagulants utilisés étaient, respectivement, l'alun et un produit à base d'aluminium contenant des polyélectrolytes organiques) situées à Danvers, Massachusetts, et à Burlington, Vermont : (1) l'aluminium réactif total (une approximation de l'aluminium total); (2) l'aluminium dissous total (en utilisant un filtre avec des pores de 0,22 µm; la fraction comprend les espèces inorganiques d'aluminium, p. ex. : Al^{3+}, $Al(OH)^{2+}$, AlF^{2+}, et les complexes solubles de l'aluminium avec le carbone inorganique dissous, ou COD); (3) l'aluminium monomère dissous; (4) l'aluminium lié à la matière organique sous forme dissoute; et (5) l'aluminium monomère organique dissous. L'aluminium dans les eaux brute et traitée des deux stations était principalement composé d'espèces dissoutes. Les concentrations d'aluminium dissous à l'entrée d'eau étaient relativement faibles et augmentaient généralement après traitement; les concentrations totales >0,1 mg/L d'aluminium dans l'eau traitée des deux usines étaient composées d'environ 70 à 80 p. cent d'aluminium dissous. En raison des faibles niveaux de COD dans l'eau brute, la fraction d'aluminium liée à des composés organiques étaient beaucoup plus petite à l'usine de Burlington qu'à celle de Danvers (jusqu'à 90 p. cent de l'aluminium dissous dans l'eau brute), qui utilise une source d'eau à teneur élevée en COD. Il n'y avait aucune différence entre les concentrations de fluorure libre et total des deux usines, ce qui suggère que le fluorure a un effet minime sur le devenir de l'aluminium, peut-être parce que le fluorure ne peut entrer en concurrence avec l'hydroxyde à des pH neutres ou alcalins pour ce qui est de l'aluminium. Le pH de la coagulation ainsi que le pH et la température de l'eau traitée influaient sur les concentrations d'aluminium résiduel.

Gardner et Gunn[32] ont divisé l'aluminium dans l'eau en quatre fractions : (1) l'aluminium total (digestible par l'acide), comprenant la plupart des espèces sous forme de particules ainsi que les formes colloïdales et dissoutes; (2) l'aluminium dissous, comprenant les espèces colloïdales et dissoutes et filtrables au moyen d'un filtre à membrane de 0,45 µm; et (3 et 4) les fractions de faibles poids moléculaires, en se basant sur une dialyse à l'équilibre à travers une membrane coupant à 1 000-PM et sur la réactivité avec la 8-hydroxyquinoléine; ce sont les espèces les plus chimiquement labiles (généralement les formes à faible poids moléculaire) qui réagissent le plus rapidement. Dans deux de trois usines de traitement utilisant la coagulation à l'aluminium, on modifiait la forme de l'aluminium lors du traitement de l'eau, l'amenant à une forme chimiquement plus labile, à poids moléculaire plus faible. Dans un échantillon d'eau brute, la plus grande partie de l'aluminium se présentait sous forme de particules; la fraction dissoute (incluant des formes labiles à faible poids moléculaire) était beaucoup plus petite. Après traitement, la concentration totale d'aluminium avait diminué de 75 p. cent et se présentait entièrement sous forme d'espèce à faible poids moléculaire. Le second échantillon d'eau brute, qui était une eau assez acide en provenance des hautes terres,

présentait un taux d'aluminium labile relativement élevé (environ 50 p. cent de l'aluminium total); toutes les fractions d'aluminium étaient diminuées par le traitement et l'eau passait à travers le réseau de distribution avec peu de changements dans la spéciation de l'aluminium. Dans le troisième échantillon, la concentration d'aluminium total changeait très peu pendant le traitement, mais la spéciation changeait de manière importante : les formes particulaires étaient remplacées par des formes à faible poids moléculaire.

Santé Canada a élaboré une méthode pour déterminer la spéciation de l'aluminium dans les eaux canadiennes. Bérubé et Brûlé[33] ont analysé l'eau de surface brute de quatre provinces canadiennes avant et après traitement à l'alun. Ils ont séparé l'aluminium en (1) aluminium récupérable total, (2) aluminium lessivable par acide total et (3) aluminium total dissous (en utilisant des unités de filtration de 0,45 µm), ainsi que (4) aluminium dissous extrait sur colonne et (5) non extrait. Les niveaux d'aluminium récupérable total, total dissous et dissous extrait sur colonne dans quatre échantillons d'eau brute de différentes provinces étaient environ de 1 200 µg/L, 71 µg/L et 7 µg/L (a), 280 µg/L, 7 µg/L et 6 µg/L (b), 1 800 µg/L, 20 µg/L et 14 µg/L (c) et 8 100 µg/L, 89 µg/L et 25 µg/L (d), respectivement. Toutefois, après traitement de l'eau avec de l'alun, les niveaux d'aluminium récupérable total diminuaient habituellement, alors que les niveaux d'aluminium dissous total et dissous extrait sur colonne augmentaient en général. Dans quatre échantillons d'eau potable traitée provenant des mêmes sites, les niveaux d'aluminium récupérable total, total dissous et dissous extrait sur colonne étaient approximativement les suivants : (a) 110 µg/L, 85 µg/L et 81 µg/L; (b) 970 µg/L, 930 µg/L et 820 µg/L; (c) 320 µg/L, 310 µg/L et 220 µg/L; et (d) 150 µg/L, 130 µg/L et 110 µg/L, respectivement. En d'autres termes, dans l'eau brute, l'aluminium dissous ne représente qu'une faible fraction de l'aluminium total, alors que, dans l'eau traitée, presque tout l'aluminium total est dissous et complètement extractible.

Ainsi, les quatre études ci-dessus montrent que, même si le traitement peut réduire la concentration d'aluminium total dans l'eau traitée, il semble augmenter la concentration des espèces d'aluminium dissous chimiquement réactives, à faible poids moléculaire.

Méthodes d'analyse

Les méthodes courantes pour déterminer les concentrations d'aluminium dans l'eau sont décrites dans *Standard Methods for the Examination of Water and Wastewater*.[34] La méthode spectroscopique d'absorption atomique dans un four en graphite (limite de détection 0,003 mg/L) et la méthode spectroscopique d'émission avec plasma induit par haute fréquence (limite de détection 0,04 mg/L) ne sont pas sujettes à des interférences courantes et sont les méthodes de choix. On peut aussi utiliser la méthode spectroscopique de masse avec plasma inductif (limite de détection 0,1 µg/L), plus onéreuse. D'autres méthodes utilisant la spectrophotométrie opérant en ultraviolet et dans le visible après des méthodes de dérivation automatisées avec, par exemple, l'ériochrome cyanine R ou le pyrocatéchol violet sont aussi utilisées pour l'analyse de la teneur en aluminium.

Une méthode permettant de déterminer les espèces d'aluminium dans l'eau a été mise au point par des chercheurs de la Direction de l'hygiène du milieu de Santé Canada. Cette méthode, qui comprend une spéciation sur le terrain, suivie d'une analyse en laboratoire, a été utilisée pour des eaux de surface brute et traitée,[33] pour des eaux souterraines peu profondes[8] et pour des réseaux de traitement/distribution.[35] La méthode a été utilisée pour mesurer l'aluminium récupérable total, lessivable par acide total et total dissous ainsi que l'aluminium dissous extrait sur colonne ou non extrait.

Il faut remarquer que la plus grande partie de l'aluminium présent dans l'eau traitée est sous la forme d'aluminium dissous. *Standard Methods for the Examination of Water and Wastewater*[34] définit l'aluminium dissous comme l'aluminium qui peut traverser un filtre de 0,45 µm. Cependant, comme seule l'utilisation d'un filtre de 0,22 µm garantit qu'aucune des plus petites particules ne reste en solution, il est recommandé de définir l'aluminium dissous comme l'aluminium qui peut traverser un filtre de 0,22 µm.

Techniques de traitement

Lors des processus de purification ou de traitement de l'eau, des sels d'aluminium (généralement l'alun, ou sulfate d'aluminium) sont fréquemment utilisés comme coagulants afin d'éliminer la couleur et la turbidité. Cela a pour résultat de réduire tant les microorganismes pathogènes que les particules qui protègent les agents pathogènes de la désinfection chimique. L'élimination des substances humiques et d'autres matières organiques d'origine naturelle réduit également la formation de sous-produits de désinfection, qui comprennent des composés chlorés cancérogènes. L'élimination des matières organiques qui colorent l'eau améliore l'aspect de l'eau. Il s'agit là d'un atout important, étant donné que l'aspect est un facteur important pour maintenir la confiance de la population dans l'approvisionnement en eau. De plus, l'élimination de la couleur conduira à une chloration plus efficace et à des résiduels de chlore plus durables.

Le processus de traitement le plus courant qui utilise l'alun est le traitement conventionnel des eaux de surface, qui implique l'addition de la substance chimique, la floculation, la coagulation, la sédimentation et la filtration. Ce processus de traitement ainsi que son efficacité pour éliminer les contaminants et pour atteindre de faibles niveaux de résiduels d'aluminium sont

discutés en détail ci-dessous. Il existe toutefois au Canada d'autres procédés qui emploient l'alun comme coagulant principal, par exemple le mélange de produits chimiques, la coagulation, la floculation et la filtration (directe) ou le mélange de produits chimiques, la coagulation et la filtration (en ligne). La conception et l'opération de chacun de ces procédés ont une influence sur la concentration d'aluminium dans l'eau traitée, qui peut grandement varier, d'environ 30 µg/L à plus de 200 µg/L. Des procédés de traitement supplémentaires, comme l'adoucissement à la chaux, vont aussi affecter les niveaux d'aluminium dans l'eau potable traitée.

Par suite du traitement à l'alun, les niveaux d'aluminium dans l'eau traitée sont souvent plus élevés que dans l'eau brute.[3,30] Cependant, avec des méthodes de traitement appropriées dans une usine traditionnelle, il est possible de réduire les niveaux d'aluminium dans l'eau traitée.[28,32,36] La plus grande partie de l'alun utilisé comme coagulant est transformée en hydroxyde d'aluminium insoluble, qui se dépose ou est éliminé par filtration. Les concentrations d'aluminium résiduel dans l'eau potable sont fonction des niveaux d'aluminium dans l'eau brute, du dosage de coagulant à base d'aluminium, du pH de l'eau, de la température, des niveaux de COD et de l'efficacité de la filtration.[28,37,38] Gardner et Gunn[32] ont signalé que, dans les meilleures conditions, un processus de traitement conventionnel peut atteindre dans l'eau traitée une concentration minimale d'aluminium d'environ 0,03 mg/L. On peut rencontrer des concentrations plus élevées dans l'eau potable si l'eau brute est particulièrement sale ou si le pH n'est pas contrôlé adéquatement pendant le traitement;[32] on peut également trouver des résiduels élevés d'aluminium particulaire si l'on a utilisé une dose insuffisante d'alun.[39] Les niveaux d'aluminium dans l'eau potable supérieurs à 0,3 mg/L reflètent généralement un manque d'optimisation lors des étapes de coagulation, de sédimentation ou de filtration du processus de traitement conventionnel.[40] Des concentrations résiduelles élevées d'aluminium (supérieures à 0,4 mg/L[41]) dans certaines eaux peuvent conduire au dépôt dans le réseau de distribution de substances gélatineuses contenant de l'aluminium, qui à leur tour peuvent entraîner une réduction du débit dans le réseau et une détérioration de la qualité de l'eau.[38,42,43] Des niveaux élevés d'aluminium résiduel dans le réseau de distribution peuvent aussi entraver le processus de désinfection, en retenant et en protégeant les microorganismes.[44]

Des concentrations très élevées d'aluminium résiduel peuvent être réduites au minimum par une élimination efficace des particules, particulièrement lorsque l'eau brute contient de fortes concentrations d'aluminium total.[10,28] La meilleure façon de contrôler la teneur en aluminium est l'optimisation des procédés de coagulation et de filtration. Pour obtenir une coagulation optimale, on devrait contrôler le dosage de coagulant ainsi que le pH de coagulation. L'optimisation du dosage de coagulant peut nécessiter l'augmentation ou la diminution de la quantité d'alun ajouté, selon les conditions spécifiques du processus de traitement d'eau. Un ajustement du pH de la coagulation à 6,0-7,0 fournit les meilleurs résultats, car c'est la plage de solubilité minimale de l'hydroxyde d'aluminium.[10] Cependant, il peut être nécessaire d'ajouter des doses importantes de substances chimiques dans des eaux très alcalines dont le pH est supérieur à 8 pour atteindre un pH optimal. La température influence également le résultat, car le pH de solubilité minimale augmente à plus basses températures. On a observé que la coagulation de l'alun à des températures plus basses conduisait à des turbidités résiduelles légèrement plus élevées et qu'elle pouvait donc engendrer un niveau d'aluminium résiduel plus élevé.[37] Plusieurs chercheurs ont constaté qu'une faible turbidité de l'eau filtrée (<0,1-0,15 UTN) impliquait un résiduel d'aluminium très faible,[10,45] mais il est important de remarquer que cela n'est vrai que si le pH est adéquat. L'optimisation de la coagulation devrait s'accompagner d'une bonne agitation, d'une bonne clarification et d'une bonne filtration de l'eau traitée.[42,46] Une lacune dans l'une de ces étapes peut entraîner une augmentation de l'aluminium résiduel ainsi que d'autres effets néfastes.

Les réseaux de distribution d'eau ne disposent pas tous de techniques réalisables à grande échelle pour réduire les niveaux d'aluminium dans l'eau potable. D'autres coagulants, tels le chlorure ferrique[47], le chlorure de polyaluminium et le sulfate de polyaluminium,[48] peuvent être substitués au sulfate d'aluminium et engendreront des résiduels d'aluminium plus faibles. Les coagulants de substitution ne doivent être utilisés qu'après une évaluation approfondie de leur performance sur place.[43]

Effets sur la santé

Absorption et biodisponibilité

Les données quantitatives sur la pharmacocinétique de l'aluminium ne sont pas fiables en raison du manque d'un isotope radioactif adéquat et de la difficulté à contrôler la contamination lors de l'analyse chimique. De plus, le prélèvement et l'analyse des échantillons de fèces n'ont pas une assez grande sensibilité pour permettre de surveiller l'absorption de l'aluminium lorsque celle-ci est inférieure à 1 p. cent.[49] Dans la plupart des études, l'absorption d'aluminium est mesurée par les changements dans les niveaux urinaires et plasmatiques. Ganrot[50] a avancé que l'on pouvait admettre que l'excrétion urinaire de l'aluminium représentait la quantité minimale d'aluminium absorbé.

Greger et Powers[51] ont estimé que des rats Sprague-Dawley sevrés auxquels on administrait de l'aluminium

(sous forme d'hydroxyde d'aluminium) à une concentration de 1-3 g/kg d'aliments absorbaient 0,011-0,036 p. cent de l'aluminium, si l'on se base sur l'accumulation d'aluminium dans les tissus par rapport à la dose. L'absorption diminuait avec l'augmentation des doses d'aluminium. L'estimation de l'absorption basée sur l'excrétion urinaire de l'aluminium chez les mêmes rats était légèrement plus basse (0,006 p. cent à 0,013 p. cent). De plus, les rats excrétaient un pourcentage plus élevé d'aluminium lorsque la dose augmentait.

En général, la proportion d'aluminium absorbé par les humains suite à un apport oral est faible, la plupart des estimations se situant entre 0,2 p. cent et 1,5 p. cent. Il semble que le pourcentage absorbé dépend de l'importance de la dose. Le pourcentage d'aluminium absorbé par les humains était de 10 à 100 fois plus important avec de faibles doses d'aluminium (5 mg/j) qu'avec des doses pharmaceutiques (1-3 g/j).[21] Weberg et Berstad[52] ont également constaté que la fraction d'aluminium qui était absorbée diminuait avec l'augmentation de la dose chez les sujets humains en bonne santé.

Facteurs affectant l'absorption

Le degré d'absorption de l'aluminium chez les animaux dépend d'un certain nombre de paramètres, qui comprennent le pH, la spéciation de l'aluminium et des facteurs alimentaires.[38,53-56] La quantité d'aluminium absorbée est plus grande à un pH faible qu'à un pH neutre ou élevé.[57] L'absorption d'aluminium ne semble pas se produire dans l'estomac,[58] où la plus grande partie de l'aluminium est convertie en une espèce monomérique soluble à un pH faible. Cependant, dans l'intestin, à un pH presque neutre, la plus grande partie de l'aluminium prend une forme insoluble et n'est pas disponible pour être absorbée. La petite portion qui reste disponible pour le transport est la fraction qui a été complexée avec les molécules organiques dans l'estomac, ce qui lui permet de rester soluble au pH plus élevé de l'intestin grêle.[59]

La solubilité et la spéciation des composés d'aluminium administrés sont aussi des facteurs importants qui affectent l'absorption. Kaehny *et al.*[60] ont constaté que les sujets présentaient une plus forte augmentation d'aluminium sérique et urinaire quand on leur administrait l'aluminium sous forme d'hydroxyde d'aluminium, de carbonate d'aluminium ou d'aminoacétate de dihydroxyaluminium plutôt que sous forme de phosphate d'aluminium. Yokel et McNamara[61] ont signalé que l'augmentation des concentrations d'aluminium sérique chez des lapins auxquels on avait administré des doses similaires d'aluminium sous forme de borate, d'hydroxyde, de chlorure, de glycinate ou d'acétate était considérablement plus faible que celle observée après administration de doses de citrate ou de nitrate d'aluminium.

Bien que les concentrations d'aluminium dans le thé soient de 10 à 100 fois supérieures aux concentrations retrouvées dans l'eau potable,[62] l'aluminium dans le thé se présente presque exclusivement (91-100 p. cent) sous forme de complexes organiques à haut poids moléculaire qui ne sont pas facilement absorbés.[32,63] Koch *et al.*[12] et Gardner et Gunn[32] ont signalé une augmentation des niveaux d'aluminium urinaire après consommation de thé; cependant, Gardner et Gunn[32] ont remarqué que cette augmentation était faible par rapport à la quantité d'aluminium ingérée, ce qui suggère que cette source présente une biodisponibilité relativement basse. D'autres chercheurs ont confirmé la faible biodisponibilité de l'aluminium dans le thé.[62,64,65] Bien que boire du thé avec du lait ou du jus de citron pendant une courte période ne contribue pas de façon significative à la teneur totale d'aluminium,[66-68] l'absorption de l'aluminium chez les grands consommateurs de thé, particulièrement ceux avec une absorption accrue, peut ne pas être insignifiante en raison de la teneur relativement élevée du thé en aluminium.[17]

La composition des aliments consommés avec de l'eau potable contenant de l'aluminium a un effet important sur l'absorption de l'aluminium. Chez des rats ayant reçu de l'aluminium dans l'eau avec du jus de citron, du jus d'orange, du café ou du vin, l'absorption de l'aluminium augmentait respectivement de 1 800 p. cent, de 1 700 p. cent, de 250 p. cent et de 188 p. cent.[56,69] Dans le cas du jus de citron et du jus d'orange, cet effet était en grande partie dû à la formation de citrate d'aluminium non ionisé, qui devrait traverser facilement la barrière gastro-intestinale.[70] En fait, dans l'alimentation humaine, l'acide citrique peut constituer le facteur le plus important pour la détermination de l'absorption de l'aluminium. Il est ressorti de plusieurs études que la présence de citrate dans les aliments ou dans les boissons augmentait de manière significative l'absorption de l'aluminium à partir des sources alimentaires,[51,71-73] bien que Gardner et Gunn[32] n'aient pas observé d'augmentation significative de l'excrétion d'aluminium chez les volontaires humains ayant consommé du jus d'orange auquel on avait ajouté de l'aluminium, plutôt que de l'eau contenant de l'aluminium, et que Jouhanneau *et al.*[74] n'aient signalé aucun changement dans l'absorption de l'aluminium par voie intestinale à partir d'une alimentation normale chez les rats en présence de citrate.

Des études menées sur le lapin semblent indiquer que le maltol accroît également l'absorption de l'aluminium par voie gastro-intestinale.[75] On a montré que les acides ascorbique et lactique favorisent l'absorption de l'aluminium chez les souris[76] et chez les rats.[77] Partridge *et al.*[53] ont suggéré que plusieurs composés présents dans les aliments, notamment les acides ascorbique, citrique, lactique et malique, pourraient augmenter l'absorption d'aluminium dans l'intestin en augmentant

le pH auquel l'hydroxyde d'aluminium est précipité. Bien qu'on ait signalé que l'absorption était élevée chez les patients ayant de faibles niveaux de ferritine[78,79] et que le fer divalent diminuait l'absorption d'aluminium dans un système de perfusion *in situ* de l'intestin grêle d'un rat,[80] le rôle, s'il existe, que joue réellement le fer dans l'absorption de l'aluminium n'est pas connu.[17]

Le phosphate constitue également un facteur alimentaire important, en formant des complexes même à un pH faible[81] et en rendant l'aluminium moins disponible pour l'absorption. On a avancé que la présence de phosphates dans l'alimentation était probablement le principal mécanisme « naturel » qui empêchait l'aluminium de passer dans le système de circulation sanguine.[82] Wicklund Glynn *et al.*[83] ont formulé l'hypothèse que la consommation d'eau potable acide, riche en aluminium, avec des repas contenant des composés riches en phosphore (p. ex. phytates et caséine) peut engendrer une faible absorption de l'aluminium.

La silice peut agir comme le phosphate, puisque des études sur des volontaires humains suggèrent que la silice dissoute empêche l'absorption d'aluminium au niveau gastro-intestinal, possiblement en encourageant la formation d'espèces d'aluminosilicate insolubles dans le tractus gastro-intestinal.[84] Puisqu'on a démontré que l'aluminium réduit l'absorption de fluorure,[85] il est possible que l'inverse soit vrai,[86] mais cette possibilité n'a pas été étudiée.

Un examen critique de la littérature scientifique semble indiquer que certaines maladies accroissent l'absorption de l'aluminium par voie gastro-intestinale. Par exemple, on a noté certains indices d'une absorption d'aluminium plus facile chez les personnes souffrant d'insuffisance rénale chronique ou d'urémie que chez les individus normaux.[79,87-90] L'absorption d'aluminium peut également être accrue par des modifications de la perméabilité de la paroi intestinale, ce qui affecte les personnes ayant des intestins plus perméables,[91] les nourrissons[92] et les personnes atteintes d'entéropathie.[93]

L'âge peut également constituer un facteur important dans la détermination de l'absorption de l'aluminium. L'administration simultanée par voie orale d'hydroxyde d'aluminium et d'acide citrique a rapidement accru l'absorption de l'aluminium chez dix personnes en bonne santé, âgées de 77-88 ans par rapport à dix volontaires plus jeunes (69-76 ans). On a observé une corrélation significative entre l'âge et l'aluminium sanguin dans ces deux groupes témoins. Dans un groupe de dix personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer (MA) (65-76 ans), l'absorption d'aluminium a augmenté de façon significative par rapport à dix témoins de même âge. L'augmentation de l'absorption d'aluminium chez des personnes plus âgées (79-89 ans) atteintes de la MA était importante, mais elle n'était pas significative lorsqu'on la comparait aux témoins de même âge.[72]

D'un autre côté, Bjertness *et al.*[94] n'ont trouvé aucune différence dans la concentration d'aluminium dans le foie et la tête fémorale entre groupe MA et témoins, ce qui suggère que, dans des conditions normales, une augmentation significative de l'absorption est improbable.

On a constaté une variabilité individuelle dans l'absorption de l'aluminium chez les sujets humains.[56,72] Nieboer[95] a évalué l'augmentation des niveaux d'aluminium sérique après administration par voie orale d'hydroxyde et de citrate d'aluminium dans une limonade diluée chez 20 sujets en bonne santé (15-59 ans), dix sujets probablement atteints de la MA (64-84 ans) et chez sept sujets témoins de même âge en bonne santé. Environ 20 p. cent de tous les sujets (en incluant un de ceux probablement atteints de la MA) absorbaient l'aluminium de manière importante (aluminium sérique augmenté de 1-6 µg/L à >150 µg/L) et cela, indépendamment de l'âge. On signale également des différences d'ordre génétique au sein d'une espèce dans l'absorption de l'aluminium chez les animaux, bien que les mécanismes responsables n'aient pas été déterminés. Lors d'une étude pour laquelle cinq souches pures de souris ont été exposées à l'aluminium dans les aliments pendant 28 jours, les souches DBA/2 et C3H/2 ont présenté des concentrations élevées d'aluminium cérébral, alors que les souches A/J, BALB/c et C57BL/6 n'ont présenté aucune différence de concentration d'aluminium cérébral par rapport aux témoins.[96] Ces résultats laissent entendre qu'il existe des différences d'ordre génétique dans la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique.

Études de biodisponibilité relative

L'aluminium dans l'eau potable ne constituant qu'une petite fraction (environ 3 p. cent) de l'apport total d'aluminium, il est important de déterminer sa biodisponibilité relative à partir de l'eau potable et des aliments. De la recherche a été effectuée dans ce domaine, mais il reste encore beaucoup à faire avant de pouvoir tirer des conclusions en ce qui a trait à la biodisponibilité de l'aluminium par ces deux sources.

Wicklund Glynn *et al.*[83] ont mis à l'épreuve leur hypothèse que l'aluminium labile dans l'eau potable est plus disponible pour être absorbé dans le tractus gastro-intestinal que l'aluminium complexe dans l'alimentation des rats en exposant des rats pendant 10 semaines à une concentration de 4 mg/L d'aluminium (groupe témoin exposé à 0,5 mg/L; concentration dans les aliments 4-5 mg/kg) dans une eau potable acide; presque tout l'aluminium présent dans l'eau potable était sous forme labile. Les rats exposés à l'aluminium labile dans l'eau potable acide ne présentaient pas une rétention plus élevée d'aluminium dans les os, le foie ou le cerveau que les animaux du groupe témoin exposés à l'aluminium dans leur alimentation. L'excrétion urinaire n'ayant pas été mesurée, il est donc possible que l'aluminium

excédentaire absorbé de l'eau ait été excrété par les reins. Les auteurs suggèrent que l'aluminium labile forme des complexes avec des ligandes dans l'estomac, réduisant ainsi sa biodisponibilité au même niveau que l'aluminium dans les aliments.[83] Il a également été suggéré que les conditions extrêmement acides de l'estomac convertissent une grande fraction de l'aluminium, quelle que soit sa source d'ingestion, en la même espèce chimique. Comme le contenu de l'estomac se retrouve dans les intestins, le contenu acide est rapidement neutralisé, ce qui provoque la précipitation de l'aluminium, qui perd sa disponibilité pour être absorbé.[97]

Pour vérifier leur hypothèse que les espèces d'aluminium chimiquement labiles et de faible poids moléculaire peuvent être absorbées plus facilement par le corps que les complexes d'aluminium à poids moléculaire plus élevé, Gardner et Gunn[32] ont mesuré les concentrations urinaires d'aluminium chez des volontaires humains après la consommation d'eau minérale et de thé auxquels de l'aluminium avait été ajouté. La faible augmentation des concentrations urinaires d'aluminium observée après consommation des deux breuvages a suggéré aux auteurs que la biodisponibilité de l'aluminium des deux sources était relativement faible. Il faut toutefois remarquer que l'eau minérale utilisée avait une teneur relativement élevée en silicate, ce qui pourrait avoir diminué la biodisponibilité de l'aluminium.

Distribution et accumulation

Une fois absorbé dans la circulation sanguine, l'aluminium se lie à certaines protéines plasmatiques, particulièrement à l'albumine et à la transferrine.[98,99] Dans les tissus, l'aluminium est presque toujours associé au fer. Environ 60 p. cent se lient à la transferrine, 34 p. cent à l'albumine et le reste au citrate dans le sérum sanguin humain normal.[99] La transferrine peut constituer un moyen de transport de l'aluminium dans différents organes, car la distribution régionale dans le cerveau du gallium-67, un marqueur pour l'aluminium, est similaire à celle des récepteurs de la transferrine.[100]

Dans les tissus des mammifères, on trouve les niveaux d'aluminium les plus élevés dans le squelette, les poumons, les reins, la rate et les glandes thyroïde et parathyroïde. L'expérience avec les dialysés a montré que l'aluminium pouvait s'accumuler dans le squelette et le cerveau.[101,102] On signale que les niveaux normaux d'aluminium dans le sang humain se situent entre 1 et 16 µg/L.[52,103] Après administration à des rats mâles d'hydroxyde d'aluminium dans l'eau potable pendant 105 jours, les niveaux d'aluminium ont augmenté de 30 p. cent dans les reins (18,13 ± 4,75 contre 14,28 ± 5,41 µmol/g), de 60 p. cent dans le foie (28,63 ± 6,37 contre 17,69 ± 4,51 µmol/g) et de 340 p. cent dans le cerveau (1,41 ± 0,40 contre 0,32 ± 0,16 µmol/g).[104]

L'accumulation d'aluminium dans les tissus varie avec le sel d'aluminium administré, avec l'espèce étudiée et avec la voie d'administration,[61] ainsi qu'avec l'âge, la fonction rénale, l'état de santé et des facteurs alimentaires.[21] Dans le cerveau, les niveaux d'aluminium augmentent avec l'âge, et on trouve les niveaux les plus élevés dans la matière grise. Même chez les personnes qui ont une fonction rénale normale, l'ingestion d'antiacides contenant de l'aluminium peut occasionner une hausse des niveaux dans le cerveau d'un niveau normal de 0,6 µg/g de poids frais à un niveau de 1,1 µg/g de poids frais.[102] Dollinger et ses collègues[105] ont constaté des niveaux élevés d'aluminium dans le cerveau (1,05 µg/g de poids frais ou 5,25 µg/g de poids sec) de 10 patients auxquels on avait administré 70 mL par jour (dose non précisée) d'un antiacide à forte teneur en aluminium pendant 10 jours, par rapport à 10 patients (aluminium dans le cerveau : 0,412 µg/g de poids frais ou 2,60 µg/g de poids sec) auxquels on avait administré une quantité égale d'antiacide à faible teneur en aluminium pendant 10 jours. Le niveau moyen d'aluminium dans le tissus du cerveau de 20 témoins était de 0,583 µg/g de poids frais.

On a établi une corrélation entre une réduction, même moyenne, de la fonction rénale chez les rats et une accumulation accrue d'aluminium dans les os. Une quantité sous-optimale de zinc dans l'alimentation augmente l'accumulation d'aluminium dans le cerveau.[106]

Excrétion

Chez les humains, l'aluminium absorbé est excrété du corps par les reins.[107] L'excrétion rénale est inefficace en raison de l'importante réabsorption de l'aluminium dans les tubes proximaux. Chez les individus ayant des reins en bonne santé, tout aluminium absorbé est éliminé du corps avant que des effets néfastes n'aient pu se produire. Chez les patients atteints d'une dysfonction rénale, ou chez les personnes normales ayant une charge d'aluminium élevée, l'accumulation d'aluminium peut avoir des effets toxiques.[108]

La plus grande partie de l'aluminium ingéré de toutes sources n'est pas absorbée et est principalement excrétée dans les fèces. Une population dont l'alimentation avait été riche en aluminium pendant une période prolongée excrétait dans les fèces environ 99,9 p. cent de la quantité ingérée; on expliquait l'élimination du reste par l'excrétion par l'urine.[109] Bien qu'une injection intraveineuse avec le marqueur radioactif ^{26}Al faite à un volontaire ait démontré que seul un petit pourcentage de l'aluminium était excrété dans les fèces,[110] chez le rat 60 p. cent d'une dose intraveineuse d'aluminium était excrétée dans l'urine et 40 p. cent dans les fèces;[111] ceci suggère que, chez les humains, la voie d'excrétion varie

avec la voie d'administration de l'aluminium et qu'il pourrait y avoir une différence dans la voie d'excrétion chez les humains et chez d'autres espèces.

Gardner et Gunn[32] ont constaté des différences interindividuelles dans les taux d'excrétion de l'aluminium lors d'une étude pour laquelle quatre sujets avaient bu diverses boissons enrichies d'aluminium. Pour un sujet, les taux d'excrétion ont été régulièrement supérieurs à ceux des trois autres sujets. Chez six hommes volontaires en bonne santé,[112] on a également signalé entre les sujets une variabilité du métabolisme de l'aluminium suite à une injection intraveineuse de ^{26}Al sous forme de citrate.

Toxicité chez les humains

Lors d'une exposition aiguë, l'aluminium présente une faible toxicité. Chez les humains, des doses orales atteignant 7 200 mg/j (100 mg/kg p.c. par jour) sont couramment tolérées sans qu'apparaissent de signes d'effets nocifs à court terme. Cependant, deux individus en bonne santé qui avaient accidentellement bu de l'eau contaminée avec une solution de sulfate d'aluminium (concentrations d'aluminium allant de 30 à 620 mg/L[113]) ont souffert d'ulcérations des lèvres et de la bouche.[114]

L'apport de grandes quantités d'aluminium peut entraîner une grande diversité d'effets nocifs, notamment l'anémie microcytique,[115,116] l'ostéomalacie,[117,118] l'intolérance au glucose de l'urémie[119] et l'arrêt cardiaque.[118] Les personnes âgées avec des niveaux d'aluminium sérique élevés présentaient une dégradation de la coordination visuomoteur et une mauvaise mémoire à long terme.[120] De plus, on a démontré que l'aluminium inhibait l'action de plusieurs enzymes, y compris les enzymes-clé impliquées dans la synthèse de la catécholamine comme la dihydroptéridine réductase.[103]

Encéphalopathie des dialysés

De nombreux articles scientifiques sont disponibles, traitant de la déficience de divers aspects de la fonction du système nerveux central chez les humains suite à une exposition parentérale à l'aluminium par inadvertance. Le syndrome lié à l'aluminium le plus étudié est l'encéphalopathie des dialysés, dont les symptômes chroniques comprennent des troubles de la parole, des anomalies neuropsychiatriques et une myoclonie multifocale.[121] Des symptômes plus subtils comprennent des perturbations du métabolisme de la tétrahydrobioptérine et des anomalies dans un certain nombre de fonctions psychomotrices (p. ex. mémoire de reconnaissance spatio-visuelle), tous se produisant à des niveaux d'aluminium sérique moyennement élevés (59 µg/L) et en l'absence de démence chronique.[122] On a montré que les personnes atteintes d'une démence dialysaire présentaient des niveaux d'aluminium sérique manifestement élevés ainsi que des concentrations accrues dans de nombreux tissus, dont le cortex cérébral.[117,123] Les chercheurs ont signalé une corrélation entre la concentration d'aluminium dans l'eau utilisée pour préparer le dialysat et la fréquence de la démence dialysaire.[124] Le mécanisme de la neurotoxicité de la démence dialysaire n'a pas été établi. Cependant, on a signalé que des cas bénins réagissaient au traitement par chélation à l'aide de desferrioxamine pour la réduction de l'aluminium sérique.[125]

Sclérose latérale amyotrophique (SLA) et maladie de Parkinson (MP)

Il a été suggéré que l'aluminium est impliqué dans l'étiologie de deux maladies neurodégénératives sévères : la sclérose latérale amyotrophique (SLA) et la maladie de Parkinson (MP). La SLA et la MP, que l'on observe avec une très grande fréquence chez les populations de Chamorros de Guam, sont toutes les deux caractérisées par la perte de la fonction motoneurone et par la présence d'enchevêtrements neurofibrillaires dans le cerveau.[126] On constate également une grande fréquence de la SLA dans deux autres régions, soit à l'ouest de la Nouvelle-Guinée et dans la péninsule Kii au Japon. Le sol et l'eau potable de Guam et des deux autres régions affectées sont très pauvres en calcium et en magnésium, mais très riches en aluminium, en fer et en silicium.[127] Après autopsie, on a signalé un dépôt intraneuronal de calcium et d'aluminium dans le cerveau de personnes atteintes de la SLA.[128] Garruto et Yase[129] ont avancé que des déficiences nutritionnelles chroniques en calcium et en magnésium pourraient entraîner une augmentation de l'absorption d'aluminium (et d'autres métaux), causant ainsi un dépôt d'aluminium dans les neurones. Ces dépôts pourraient interférer avec la structure des neurones et ils pourraient à la longue entraîner des enchevêtrements neurofibrillaires.[130] La baisse spectaculaire de la fréquence de la SLA et de la MP après un changement des habitudes alimentaires et de l'approvisionnement local en eau potable est venu appuyer cette théorie.[126] Cependant, comme l'alimentation de la population de Guam inclut les graines du faux sagoutier,[50,131] qui contient l'acide aminé toxique béta-*n*-methylamino-L-alanine — un acide aminé qui a causé une maladie dégénérative ressemblant à la SLA après avoir été ingéré à répétition par deux macaque de Buffon —, la contribution de ces graines à la forte incidence de perturbations neurologiques chez la population de Guam devrait être examinée en détail.[131] De plus, les personnes non originaires de Guam qui y ont habité pendant de longues périodes ne présentaient pas d'incidence accrue de démence, ce qui suggère que la démence pourrait être d'origine génétique plutôt qu'environnementale.[132]

Maladie d'Alzheimer (MA)

On a également suggéré que l'aluminium constituait l'une des causes du déclenchement de la MA. Trous de mémoire, tendance à la désorientation, confusion mentale et fréquente dépression constituent les premiers symptômes reconnaissables qui marquent le début d'une détérioration progressive des facultés intellectuelles chez les personnes atteintes de la MA. De nombreuses autres causes, dont des facteurs génétiques et environnementaux, ont été suggérées pour la MA, mais aucune n'a été démontrée.

Crapper-McLachlan et Farnell[133] ont constaté que les concentrations moyennes d'aluminium cérébral étaient moins élevées chez les témoins (1,9 ± 0,7 mg/kg poids sec) que chez les personnes atteintes de la MA (3,8 mg/kg poids sec), alors que Xu *et al.*[134] ont trouvé des augmentations légères mais significatives de l'aluminium cérébral chez les patients atteints de MA par rapport aux témoins de même âge. Cependant, Bjertness *et al.*[94] n'ont trouvé aucune augmentation de la teneur totale d'aluminium dans les deux régions du cerveau les plus affectées par les changements neuropathologiques liés à la MA (c.-à-d. les cortex frontal et temporal). La présence d'enchevêtrements neurofibrillaires et de plaques séniles dans le cerveau, et de dépôts de plaques amyloïdes autour des vaisseaux sanguins cérébraux est caractéristique des personnes atteintes de la MA.[135] On signale un grand nombre d'enchevêtrements neurofibrillaires dans les régions du cerveau qui présentent des niveaux élevés d'aluminium.[136] La présence d'enchevêtrements neurofibrillaires est un trait commun de la MA, de la SLA et de la MP. On a montré que l'aluminium coexistait avec le silicium sous forme d'aluminosilicate dans le noyau amyloïde des plaques séniles et dans les enchevêtrements neurofibrillaires du cerveau de personnes atteintes de la MA.[135] La présence d'aluminium dans les noyaux des plaques a conduit à la théorie que l'aluminium pourrait être impliqué dans le déclenchement d'événements menant à la formation de plaques et que le complexe d'aluminosilicate fournirait un point d'appui pour la précipitation de protéines observée dans les plaques.[137] On pense que la dégénérescence des cellules par l'entremise du calcium et les enchevêtrements neurofibrillaires accélèrent la progression de la MA. Une autre hypothèse qui a été avancée est que des mutations dans le gène protéique précurseur de la ß-amyloïde peuvent être responsables de la division anormale de la protéine, ce qui conduirait à la MA.[138,139]

On a effectué plusieurs tentatives pour étudier d'un point de vue épidémiologique la relation entre la MA et l'exposition à l'aluminium. La plupart des études épidémiologiques publiées (une vingtaine) ont été de nature écologique et ont cherché à déterminer s'il existait un lien entre l'exposition à l'aluminium dans l'eau potable et la fréquence de la MA. Toutefois, aucune de ces études n'a apporté de preuves convaincantes que l'aluminium joue un rôle dans l'étiologie de la maladie.

Lors d'une étude écologique menée à Terre-Neuve, on a découvert des taux accrus de mortalité causée par la démence (diagnostics de démence de forme et de sévérité inconnues, obtenus des certificats de décès et qui peuvent ne pas être entièrement fiables) sur la rive nord de la Baie Bonavista en 1985 et en 1986 que des différences de sexe, d'âge ou d'autres paramètres ne peuvent expliquer. On a signalé que, dans la région de l'extrémité nord de la baie, la concentration d'aluminium dans l'eau potable était élevée (165 µg/L) et le pH faible (5,2).[140] Deux autres régions, au sud de la baie, où les niveaux d'aluminium dans l'eau potable étaient élevés (125 et 128 µg/L) et le pH plus élevé (5,9), présentaient des taux de mortalité due à la démence plus bas. On n'a effectué aucun ajustement pour les facteurs confondants. Frecker[141] a souligné que la première de ces régions avait une faible concentration de silice (0,8 mg/L) et pourrait avoir plus d'aluminium biodisponible, alors que les deux régions présentant un plus faible taux de mortalité liée à la démence et une concentration d'aluminium élevée avaient des concentrations de silice plus élevées (1,7 et 2,2 mg/L) et possiblement moins d'aluminium biodisponible.

Lors d'une étude cas-témoin menée au Canada, Neri et Hewitt[142] et Neri *et al.*[143] ont signalé une relation dose-réponse entre la teneur en aluminium de l'eau potable traitée et le risque de contracter la MA, tel qu'estimé par les permis de sortie d'hôpital indiquant une démence, présénile ou non, en Ontario en 1986-1987. Les risques relatifs associés à la consommation d'eau potable contenant des concentrations d'aluminium de <0,01, 0,01-0,1, 0,1-0,199 et de ≥0,200 mg/L étaient estimés à 1,00, 1,13, 1,26 et 1,46, respectivement.[142] Lors d'une ré-analyse ultérieure, la relation dose-réponse a été plus manifeste chez les personnes âgées de plus de 75 ans; les résultats semblent donc indiquer qu'il peut y avoir une plus forte influence de l'aluminium dans l'eau (dans les 10 ans précédant le diagnostic) chez les personnes âgées.[144] On a pris pour concentration d'aluminium dans l'eau la moyenne pour une période de 12 mois, fournie par le Ministère de l'Environnement de l'Ontario. Aucun ajustement pour les facteurs confondants autres que l'âge et le sexe ne semble avoir été effectué.

Une étude longitudinale sur le vieillissement a mis en corrélation l'exposition à des niveaux élevés et faibles d'aluminium et de fluorure dans l'approvisionnement en eau potable en Ontario avec l'absence de déficience intellectuelle.[145,146] En utilisant les données fournies par le Ministère de l'Environnement de l'Ontario, les chercheurs ont estimé l'exposition à l'aluminium et au fluorure de 485 hommes âgés de 76 ans, dont 280 ne présentaient aucun symptôme de déficience cognitive

(cas). Bien que les hommes vivant dans des régions dans lesquelles la concentration d'aluminium dans l'eau était faible (c.-à-d. inférieure à 85 µg/L, 50e centile) aient présenté un peu plus souvent une absence de signe de déficience intellectuelle, la différence n'était pas significative (risques relatifs de 1,00 et 0,93, respectivement). Les données démontraient cependant que les hommes habitant les régions où la concentration d'aluminium était élevée et celle de fluorure faible avaient trois fois plus de chances d'avoir une forme de déficience intellectuelle que ceux habitant une région où la concentration d'aluminium était faible et celle de fluorure élevée (risques relatifs de 1,00 et 0,37, respectivement). Lors d'une étude plus approfondie, Forbes *et al.*[147] ont publié des résultats préliminaires qui suggèrent qu'un pH neutre, des concentrations d'aluminium relativement faibles et des concentrations de fluorure relativement élevées dans l'eau potable diminuent les chances de présenter des signes de déficience cognitive par un facteur d'environ 5. Lors d'une étude cas-témoin menée en Caroline du Sud, Still et Kelley[148] ont montré que la fréquence annuelle de démence dégénérative primaire était beaucoup plus faible (3,6/100 000) dans une région où le niveau de fluorure dans l'eau était élevé (4,18 mg/L) que dans un autre secteur où il était faible (0,49 mg/L) (fréquence de 20,8/100 000); les auteurs suggèrent que des niveaux élevés de fluorure pourraient avoir un effet de protection contre le déclenchement de la MA en atténuant la neurotoxicité de l'aluminium.

Dans une récente étude cas-témoin vérifiée par autopsie, dans laquelle le risque relatif cas-témoin a été utilisé comme estimation du risque relatif et dans laquelle la concentration d'aluminium dans l'eau potable publique au lieu de résidence au moment du décès (moyenne annuelle sur 12 mois, de 1981 à 1989) a été utilisée comme mesure de l'exposition, le risque relatif estimé lié aux niveaux d'aluminium supérieurs à 100 µg/L était de 1,7 (indice de confiance à 95 p. cent [IC] = 1,2-2,5) quand tous les cas de MA étaient comparés aux témoins sans MA. Selon l'historique de résidence pondéré des 10 dernières années, le risque relatif a augmenté à 2,5 (IC à 95 p. cent = 1,2-5,3). La détermination des cas (296) a été basée sur la présence d'antécédents cliniques de démence et sur des critères neuropathologiques stricts (présence de plaques névritiques et d'enchevêtrements neurofibrillaires dans le cortex temporal moyen et dans le lobule pariétal inférieur du cerveau des malades, en l'absence d'autres processus dégénératifs).[149] Cependant, comme l'indiquent les auteurs, les contributions possibles de facteurs atténuants et confusionnels n'ont pas été évaluées dans cette étude; par exemple, des facteurs confusionnels comme le fluorure, la silice et le pH n'ont pas été considérés, et les âges des cas et des témoins n'ont pas été indiqués.

Wood *et al.*[150] ont examiné la relation entre l'aluminium dans l'eau potable et la démence chez 386 personnes souffrant de fractures de la hanche et âgées de plus de 55 ans en Angleterre. On n'a constaté aucune relation entre les facultés intellectuelles, la densité osseuse et l'aluminium dans l'eau potable.

Dans une étude épidémiologique transversale litigieuse prétendant montrer une augmentation de la fréquence de la MA dans les régions de l'Angleterre et du pays de Galles où les niveaux d'aluminium dans l'eau potable étaient élevés,[151] les niveaux moyens d'aluminium dans l'eau ont été obtenus des agences de distribution d'eau pour une période de dix ans et ont été stratifiés par concentrations de 0,01 à 0,2 mg/L en 5 groupes. Les taux de MA ont été estimés selon les dossiers médicaux des unités de balayages tomographiques assistés par ordinateur. Quatre cent quarante-cinq patients ont été classifiés comme ayant probablement la MA. On a constaté que les régions avec des concentrations d'aluminium dans l'eau potable supérieures à 110 µg/L présentaient une augmentation de 50 p. cent de la fréquence de personnes atteintes de la MA par rapport aux régions avec des concentrations d'aluminium inférieures à 10 µg/L. Cette étude peut être critiquée sur un certain nombre de points, notamment (1) une connaissance insuffisante de l'exposition réelle, (2) l'absence d'un contrôle de variables confusionnelles potentielles importantes, (3) des incertitudes quant au diagnostic de la MA et (4) l'absence d'un effet dose-réponse net. Les auteurs ont également fait remarquer qu'il était difficile de faire concorder un effet si grand lorsque la contribution de l'eau potable à l'absorption quotidienne totale d'aluminium était si faible. Pour expliquer cette contradiction, il faut dès lors présumer que l'aluminium dans l'eau potable s'absorbe plus facilement que l'aluminium dans les aliments.[151] Dans une étude cas-témoin ultérieure destinée à déterminer la relation entre l'aluminium et la silice dans l'eau potable et le risque de MA, Martyn *et al.*[152] n'ont trouvé aucune preuve que le risque de MA soit augmenté par la présence d'aluminium dans l'eau potable à des concentrations moyennes allant jusqu'à 0,2 mg/L environ ou que les concentrations de silice dans l'eau potable supérieures à 6 mg de silice réagissant au molybdate/L aient un effet de protection.

Vogt[153] a étudié la relation entre les niveaux d'aluminium dans l'eau et la fréquence de la maladie d'Alzheimer et de maladies similaires dans la région sud de la Norvège, où les eaux de surface fournissent de l'eau potable à 85 p. cent de la population et où l'aluminium est ajouté dans seulement 4 p. cent des services d'adduction d'eau. On a constaté que le taux de mortalité associée à la démence due au vieillissement comme cause principale du décès (selon les certificats de décès) était positivement corrélé avec les concentrations d'aluminium dans l'eau. Le risque de décéder de la démence

était 1,48 fois plus élevé dans le secteur avec la plus forte concentration d'aluminium dans l'eau (>0,2 mg/L) que dans le secteur avec le plus faible niveau d'aluminium (<0,02 mg/L). Toutefois, cette étude présente un certain nombre de faiblesses : les données sur l'eau utilisées pour les concentrations d'aluminium sont basées sur l'eau brute plutôt que sur l'eau distribuée et il existe une incertitude quant au lien entre la véritable prévalence de la MA et la détermination clinique de la démence comme cause du décès. Flaten[154] a également signalé une corrélation très significative entre l'aluminium dans l'eau potable traitée et la mortalité due à la démence en Norvège entre 1974 et 1983. La cause du décès a été obtenue dans les certificats de décès enregistrés. Le taux ajusté selon l'âge pour 100 000 personnes regroupées selon les concentrations d'aluminium dans l'eau (<0,05 mg/L; 0,05-0,2 mg/L; >0,2 mg/L) a établi des risques relatifs respectifs pour la démence chez les hommes de 1,0, 1,15 et 1,32; chez les femmes, les valeurs correspondantes étaient de 1,0, 1,19 et 1,42. Flaten[154] a précisé que de telles études écologiques étaient utiles pour générer des hypothèses mais non pour inférer une causalité et que les différences dans les diagnostics et les rapports de démence pourraient être responsables de l'association géographique observée entre l'aluminium et la démence.

Wettstein *et al.*[155] ont évalué le « Mnestic » (sous-test du « Mini Mental Status Test » ou petit test sur l'état d'esprit) et les aptitudes d'appellation de 800 personnes âgées de 81-85 ans et résidant depuis plus de 15 ans dans des secteurs de Zurich, en Suisse, qui présentent de fortes (98 µg/L) ou de faibles (4 µg/L) concentrations d'aluminium dans l'eau potable. Les résultats du Mnestic et du test d'appellation des octogénaires ne différaient pas entre les secteurs à fortes concentrations et les secteurs à faibles concentrations, bien que 73 p. cent des cas de démence dans la région examinée aient fait partie de la catégorie ou du type MA. De plus, on n'a constaté aucune différence significative dans l'aluminium sérique et urinaire ou dans le ratio urinaire aluminium/créatinine entre les personnes pour lesquelles on avait cliniquement diagnostiqué une MA et les témoins (10 par groupe) dans les deux secteurs. D'après les auteurs, il est fortement probable que l'aluminium dans l'eau potable ne constitue pas un facteur essentiel dans la pathogenèse de la démence sénile. Cependant, McLachlan[156] souligne que le risque accru associé à des concentrations d'aluminium plus élevées peut ne pas être discernable à ces concentrations d'aluminium relativement basses et que le fait qu'aucune relation n'ait été établie peut indiquer des différences géochimiques dans les approvisionnements d'eau potable.

Michel *et al.*[157] ont examiné la fonction cognitive chez 2 792 personnes âgées de 65 ans ou plus dans une collectivité du sud de la France et l'ont liée au niveau d'aluminium dans l'eau potable. Le diagnostic de la MA a été basé sur l'évaluation de psychologues et de neurologues; 40 cas probables de MA ont été identifiés. Les concentrations d'aluminium dans l'eau potable ont été obtenues auprès des compagnies distributrices de l'eau. Les chercheurs ont constaté qu'il existait une relation entre l'aluminium dans l'eau potable et la MA après ajustement pour le lieu de résidence — urbain ou rural — et le niveau d'instruction. Le risque relatif était de 1,16 pour 0,01 mg/L et de 4,53 pour 0,1 mg/L. Smith[144] affirme cependant que les auteurs ont modifié leur conclusions, puisque les inexactitudes possibles de l'information historique sur l'analyse chimique de l'aluminium dans l'eau potable changent considérablement la classification des sujets en terme d'exposition et donc les résultats. Jacqmin *et al.*,[158] utilisant des données obtenues en 1988-1989, ont poursuivi l'étude de la relation entre le risque de déficience cognitive (score inférieur à 24 pour le « Mini Mental Status Test ») chez 3 777 personnes âgées françaises (65 ans et plus) et les niveaux d'aluminium dans l'eau potable. On a effectué un ajustement pour les facteurs confusionnels tels l'âge, le sexe, le niveau d'instruction et la profession des participants. On n'a constaté aucun effet significatif de l'aluminium quand le pH n'était pas inclus dans le modèle, mais il y avait une association positive entre l'aluminium dans l'eau potable et les déficiences cognitives à un pH <7,3 et une association négative à un pH >7,3. Les auteurs ont également démontré une relation inverse entre la déficience cognitive et les concentrations de calcium dans l'eau potable. Dans une étude ultérieure de la même population, Jacqmin-Gadda *et al.*[159] ont déterminé que des concentrations élevées d'aluminium dans l'eau potable semblaient avoir un effet délétère sur l'état cognitif en présence de faibles concentrations de silice dans l'eau potable, possiblement en raison d'un changement dans la biodisponibilité de l'aluminium en présence de silice; cependant, il y avait également un effet protecteur de l'aluminium lorsque le pH et le niveau de silice étaient tous deux élevés, un résultat que les auteurs expliquent difficilement.

Lors d'une étude cas-témoin menée dans le nord de l'Angleterre, Forster *et al.*[62] ont examiné la relation entre, d'une part, la « démence présénile de type Alzheimer » (DPTA) chez des malades pour lesquels un diagnostic d'Alzheimer avait été posé avant qu'ils aient 65 ans, pendant la période 1981-1989, et, d'autre part, l'exposition à l'aluminium dans l'alimentation (ainsi que les antécédents familiaux, les antécédents médicaux et l'habitude de fumer la cigarette). On a comparé 109 cas de DPTA et 109 témoins du même âge et du même sexe pour l'exposition aux facteurs de risque. On n'a observé aucune relation significative (risques relatifs) entre la DPTA et l'exposition à l'aluminium (approvisionnement en eau contenant de l'aluminium

à des concentrations moyennes de <50 µg/L, >50 µg/L, >99 µg/L ou >149 µg/L au lieu de résidence pendant au moins 10 ans avant le déclenchement de la démence, plus utilisation d'antiacides ou consommation élevée de thé). L'étude était toutefois limitée par son inaptitude à vérifier la consommation d'antiacides contenant de l'aluminium et la nécessité d'utiliser des concentrations moyennes d'aluminium dans l'eau potable pendant une période spécifique. Lors d'une étude de suivi, Taylor *et al.*[160] ont prélevé des échantillons d'eau et ont relevé les lieux de résidence pour une période d'au moins dix ans avant l'apparition de démence de ces cas et de ces témoins et ils ont signalé une relation inverse entre l'aluminium dissout et la silice dissoute. Comme la silice aide à déterminer la biodisponibilité de l'aluminium, ces résultats suggèrent la possibilité d'un rôle préventif de la silice dans la DPTA.

Graves *et al.*[14] ont examiné, lors d'une étude cas-témoin de 130 paires assorties, la relation entre la MA et une exposition permanente à l'aluminium dans les produits antisudorifiques et les antiacides. On a démontré l'existence d'une relation dose-réponse statistiquement significative entre la MA et les antiacides, avec une très forte tendance d'augmentation du risque observé avec l'augmentation du nombre d'années d'utilisation d'antiacides de tous genres. Aucune corrélation significative entre les antiacides contenant de l'aluminium et la MA n'a toutefois été constatée, et l'étude a seulement relevé une légère corrélation entre les produits antisudorifiques contenant de l'aluminium et la MA. Graves *et al.*[14] ont conclu que les résultats pour les antiacides n'appuyaient pas leur hypothèse sur l'aluminium; ils ont cependant prévenu que ces résultats devraient être considérés préliminaires à cause des limites méthodologiques, en particulier le recours à des répondants substituts et le faible nombre des échantillons utilisés dans les sous-analyses. Dans une étude cas-témoin canadienne basée sur la population dans laquelle 258 cas diagnostiqués en clinique comme probablement MA étaient jumelés avec 535 témoins, on n'a établi aucune association entre l'utilisation d'antiacides contenant de l'aluminium et la MA. Pour les antisudorifiques contenant de l'aluminium, le risque relatif était de 1,33 (non significatif); le risque relatif de 1,40 pour la consommation de thé n'était pas non plus élevé de façon significative. En Norvège,[161] Flaten *et al.*[15] n'ont constaté chez 4 179 personnes souffrant d'ulcères gastro-duodénaux aucune relation entre l'utilisation d'antiacides et la mortalité due à la MA, comprenant la démence. Les chercheurs ont suggéré qu'ils n'ont peut-être pas couvert une période assez longue après l'exposition. Dans une étude cas-témoin, Heyman *et al.*[162] n'ont trouvé aucune indication que l'utilisation régulière d'antiacides contenant de l'aluminium pendant une période d'au moins trois mois était plus fréquente chez les patients souffrant de MA que chez les individus non affectés; en fait, de tels antiacides avaient été pris pendant cette période par une proportion légèrement plus élevée de témoins que de patients.

Exposition occupationnelle

Rifat et ses collaborateurs[163] ont examiné l'effet d'une exposition prolongée aux poussières inhalables d'aluminium chez des mineurs du nord de l'Ontario. Les mineurs ont obtenu des résultats beaucoup plus faibles aux tests cognitifs que le groupe de mineurs du même âge non exposé; ces différences ont persisté après ajustement en fonction des facteurs ayant influé sur la mesure des effets, tels que les années d'exploitation minière souterraine, le niveau d'éducation et le statut d'immigrant. Cependant, on n'a pas observé de différence significative entre les mineurs exposés et les mineurs non exposés dans les diagnostics signalés de troubles neurologiques. Les auteurs ont indiqué que des études de suivi devraient être réalisées pour déterminer si cela était dû à des diagnostics omis, au fait que la maladie d'Alzheimer et les autres maladies apparentées peuvent constituer une manifestation extrême et atypique de l'intoxication à l'aluminium ou à un autre facteur.

Lors d'une étude transversale, Bast-Pettersen *et al.*[164] ont signalé des signes de déficience du système nerveux (suggestion d'une augmentation du risque de déficience de l'organisation visuelle spatiale et tendance à une baisse du rythme psychomoteur) chez 14 travailleurs norvégiens suite à une exposition professionnelle à l'aluminium d'au moins 10 ans dans une usine d'aluminium primaire, lorsqu'on les comparait aux travailleurs du groupe témoin non exposés à l'aluminium. On n'a pas observé ces symptômes chez huit travailleurs de fonderie moins exposés.

Deux études ont examiné l'incidence de cancers chez les travailleurs des usines d'aluminium — l'une réalisée dans une usine de transformation d'aluminium en France[165] et l'autre dans une aluminerie au Québec.[166] Lors de la première étude, on n'a pas observé d'augmentation statistiquement significative de la mortalité par cancer par rapport à la population masculine française; toutefois, les auteurs ont fait remarquer que le nombre de cancers de chaque zone était insuffisant pour une analyse approfondie et ils ont recommandé que le contrôle de l'incidence des cancers chez les travailleurs employés dans l'industrie de l'aluminium soit poursuivi. L'étude réalisée au Québec a montré une augmentation de l'incidence des cancers de la vessie chez les travailleurs des alumineries, particulièrement chez les personnes travaillant dans les halls d'électrolyse Soderberg; toutefois, les auteurs ont conclu que les cancers étaient probablement dus à l'exposition au benzo(a)pyrène et au tabagisme et non à l'aluminium.

Toxicité chez les animaux

Exposition à court terme

Des rats mâles Sprague-Dawley (25 par groupe) ont reçu pendant 28 jours une alimentation contenant du phosphate d'aluminium et de sodium basique, ou de l'hydroxyde d'aluminium, ou une alimentation témoin. Les doses moyennes quotidiennes d'aluminium ont été calculées par les auteurs comme étant de 5 mg/kg p.c. par jour pour les animaux témoins et allaient de 67 à 302 mg/kg p.c. par jour pour les animaux testés. On n'a pas observé d'effets liés à l'aluminium sur le poids corporel, sur le poids des organes, sur l'hématologie, sur la chimie clinique ou sur l'histopathologie des tissus. On n'a observé aucun signe d'augmentation de l'accumulation de l'aluminium dans les os. On peut considérer les doses les plus élevées, de 288 et 302 mg Al/kg p.c. par jour, respectivement, pour le phosphate d'aluminium et de sodium et pour l'hydroxyde d'aluminium, comme doses sans effet observé (NOEL).[167]

Des rats femelles Sprague-Dawley (10 par groupe) ont reçu de l'eau potable contenant du nitrate d'aluminium à des doses de 0, 375, 750 et 1 500 mg/kg par jour (correspondant à 0, 27, 54 et 108 mg Al/kg p.c. par jour) pendant un mois. On n'a observé pendant l'étude aucun effet significatif sur l'aspect, le comportement, la consommation d'eau et de nourriture ou la croissance des rats traités. On a signalé une augmentation des niveaux d'aluminium dans le cœur (à la dose la plus élevée) et dans la rate (aux deux doses les plus élevées), et de légers changements histologiques (hypérémie) ont été manifestes dans le foie (à la dose la plus élevée) et dans la rate (aux deux doses les plus élevées) des animaux recevant des doses de 54 ou 108 mg Al/kg p.c. par jour. On n'a signalé aucun effet chez les rats à la dose la plus faible, soit 27 mg Al/kg p.c. par jour.[168]

Des rats mâles Sprague-Dawley ayant reçu une alimentation contenant 257 ou 1 075 mg Al/kg p.c. sous forme d'hydroxyde d'aluminium pendant 37 jours (approximativement 13 et 54 mg Al/kg p.c. par jour) ont présenté une augmentation des niveaux d'aluminium dans les tibias, le foie et les reins (niveaux similaires pour les deux doses). On n'a observé aucun changement dans la résistance aux fractures ou dans l'élasticité des os à la dose basse, mais on a noté une résistance significativement réduite des os à la dose élevée.[169] L'administration par voie orale d'aluminium (sous forme d'hydroxyde d'aluminium) à des rats à des niveaux de 261 et 268 mg Al/kg de nourriture pendant 18 jours (le groupe témoin a reçu 5 mg/kg de nourriture) a entraîné une augmentation statistiquement significative des niveaux d'aluminium dans les reins.[170]

Des groupes de rats femelles Sprague-Dawley (10 par groupe) ont reçu du nitrate d'aluminium dans l'eau potable à des doses de 0, 360, 720 et 3 600 mg/kg p.c. par jour (correspondant à 0, 26, 52 et 260 mg Al/kg p.c. par jour) pendant 100 jours. On a examiné le poids corporel, le poids des organes (cerveau, cœur, poumons, reins, foie, rate), l'histopathologie du cœur, du foie, de la rate, du cerveau et des reins, l'hématologie et les paramètres de chimie clinique. Les animaux traités buvaient significativement moins d'eau que les témoins. On a signalé une prise de poids corporel moins importante, liée à une plus faible consommation d'eau et d'aliments à la dose la plus élevée. Les deux autres groupes n'ont présenté aucune différence significative de poids corporel. Bien que les concentrations d'aluminium aient été plus élevées dans les tissus des rats exposés que dans ceux des animaux témoins, on n'a observé aucune relation significative entre la dose et l'accumulation d'aluminium. Aucun changement histologique n'a été signalé. D'après les auteurs, la possibilité d'une intoxication chez les humains due à l'ingestion d'aluminium serait très faible.[171]

Pettersen *et al.*[172] ont administré à des chiens (quatre par sexe et par groupe) une alimentation contenant du phosphate d'aluminium et de sodium basique à 0, 3 000, 10 000 ou 30 000 ppm pendant 26 semaines. Les doses quotidiennes moyennes d'aluminium étaient de 4, 10, 27 et 75 mg/kg p.c. pour les mâles et 3, 10, 22 et 80 mg/kg p.c. pour les femelles. De légers changements histopathologiques ont été observés dans les reins, le foie et les testicules des mâles ayant reçu la forte dose; les changements dans le foie et les testicules ont été attribués à une diminution du poids corporel causée par une baisse de la consommation alimentaire, alors que les changements dans les reins peuvent avoir été la conséquence des effets sur le poids corporel. On n'a observé aucun effet sur le poids corporel ou sur la consommation alimentaire chez les femelles. Les concentrations d'aluminium cérébral ont été légèrement plus élevées chez les femelles ayant reçu la forte dose. On n'a observé aucun effet aux doses moins élevées. La dose sans effet nocif observé (NOAEL) était de 10 000 ppm, correspondant à 22 mg/kg p.c. par jour chez les femelles et à 27 mg/kg p.c. par jour chez les mâles.

Exposition à long terme

On n'a observé aucun effet sur la durée de vie, sur le poids corporel, sur le poids du cœur, sur le glucose sérique, sur le cholestérol et sur l'acide urique ou la teneur en protéines et en glucose urinaires lorsqu'on a administré à deux groupes de rats Long-Evans (52 de chaque sexe) de l'aluminium (sous forme de sulfate double d'aluminium et de potassium) dans l'eau potable à une concentration de 0 ou 5 mg/L durant toute la vie.[173] De même, aucun effet nocif sur le poids corporel ou sur la longévité n'a été observé chez des souris Charles River (54 de chaque sexe par groupe) auxquelles on a administré 0 ou 5 mg Al/kg d'aliments (sous forme de sulfate double d'aluminium et de potassium) durant toute la vie.[174]

Mutagénicité et effets cibles liés

L'essai rec qui utilise les souches de *Bacillus subtilis* n'a pas montré d'activité mutagène de l'oxyde d'aluminium, du chlorure d'aluminium ou du sulfate d'aluminium à des concentrations entre 0,001 et 10 M.[175,176] On n'a observé aucune mutation inverse dans le test d'Ames qui utilise la souche *Salmonella typhimurium* TA102 avec du chlorure d'aluminium à des concentrations allant de 10 à 100 nM par boîte d'ensemencement.[177] Leonard et Leonard[178] ont examiné les données sur le pouvoir mutagène de l'aluminium et ils ont trouvé des résultats négatifs pour la plupart des essais de mutagénicité à court terme. Toutefois, d'après ces auteurs, certains composés de l'aluminium semblent capables de produire des aberrations chromosomiques chez les végétaux, probablement en raison d'une interférence avec la polymérisation des microtubules.

Crapper McLachlan[179] a résumé les effets génotoxiques et infracellulaires de l'aluminium sur l'ADN dans les neurones et autres cellules, qui comprennent des effets dans le noyau, comme la liaison au phosphate et aux bases de l'ADN, l'augmentation de la liaison histone-ADN, l'échange modifié de chromatides sœurs et une diminution de la division cellulaire. Des aberrations chromosomiques ont été provoquées par l'aluminium dans des cultures de leucocytes humains.[180]

Toxicité pour la reproduction, embryotoxicité et tératogénicité

On n'a observé aucun signe d'altération de la performance de reproduction — taux de conception, efficacité de l'implantation, taux d'implants vivants et morts — chez des rats mâles albinos Sprague-Dawley qui avaient reçu de l'eau potable contenant jusqu'à 500 ppm d'aluminium sous forme de chlorure d'aluminium (approximativement 0,5, 5 et 50 mg Al/kg p.c. par jour) pendant une durée allant jusqu'à 90 jours avant l'accouplement. L'histopathologie et les niveaux de gonadotrophine plasmatique des animaux exposés et des animaux témoins n'ont pas non plus différé de manière significative.[181]

Lors d'une étude qui a consisté à administrer à des rates Sprague-Dawley gestantes du chlorure d'aluminium (500 ou 1 000 mg Al/kg d'aliments) dans les aliments du 6e au 18e jour de la gestation, on n'a observé aucun effet sur le taux de résorption fœtale, sur la taille des portées, sur le poids corporel des fœtus ou sur la longueur vertex-coccyx des fœtus.[182]

Des groupes de 10 rates Sprague-Dawley gestantes auxquelles on a administré par gavage des doses orales de nitrate d'aluminium de 0, 180, 360 et 720 mg/kg p.c. par jour (correspondant à 0, 13, 26 et 52 mg Al/kg p.c. par jour) du 14e jour de la gestation au 21e jour de la lactation n'ont pas présenté de signes apparents d'effets fœtotoxiques. Cependant, les petits des mères traitées (surtout de celles ayant reçu la plus forte dose) ont présenté une réduction de la prise de poids corporel.[183]

On n'a pas observé de toxicité maternelle ou de toxicité affectant la croissance lorsqu'on a administré par gavage de l'hydroxyde d'aluminium à des niveaux de dose de 192, 384 ou 768 mg/kg p.c. par jour à des rates Sprague-Dawley gestantes du 6e au 15e jour de la gestation.[184] Lorsqu'on a administré de l'aluminium (133 mg/kg p.c. par jour) sous forme d'hydroxyde d'aluminium, de citrate d'aluminium ou d'hydroxyde d'aluminium combiné à de l'acide citrique par gavage à des rates Sprague-Dawley gestantes du 6e au 15e jour de la gestation, le groupe traité avec de l'hydroxyde d'aluminium et de l'acide citrique a présenté une prise de poids corporel des mères significativement réduite, une baisse significative du poids corporel des fœtus et une réduction significative de la fréquence des variations squelettiques. L'aluminium n'ayant pas été détecté chez les fœtus des groupes traités, les auteurs ont recommandé des recherches supplémentaires afin d'évaluer la toxicité possible de l'acide citrique par voie orale sur la croissance.[185]

Des souris Swiss albinos (CD-1) gestantes ont reçu par gavage des doses quotidiennes d'aluminium de 57,5 mg/kg p.c. par jour, sous forme d'hydroxyde d'aluminium, de lactate d'aluminium ou d'hydroxyde d'aluminium combiné à de l'acide citrique du 6e au 15e jour de la gestation. La baisse du poids corporel des fœtus a été significative chez le groupe ayant reçu du lactate d'aluminium; on a observé des transformations morphologiques, comprenant fentes palatines et variations squelettiques, chez les fœtus. On a également observé une toxicité maternelle chez ce groupe et chez le groupe ayant reçu de l'hydroxyde d'aluminium/de l'acide lactique.[186] On n'a observé aucun signe de toxicité maternelle ou de toxicité sur la croissance lorsque des souris Swiss gestantes ont reçu par gavage des doses quotidiennes d'aluminium (104 mg/kg p.c. par jour, sous forme d'hydroxyde d'aluminium), avec ou sans acide ascorbique du 6e au 15e jour de la gestation.[187] Domingo *et al.*[188] n'ont trouvé aucune preuve de toxicité maternelle, de toxicité embryonnaire/fœtale ou de tératogénicité lorsque de l'hydroxyde d'aluminium a été administré par gavage à des souris Swiss gestantes à des doses quotidiennes de 0, 66,5, 133 ou 266 mg/kg p.c. du 6e au 15e jour de la gestation.

Lors d'une étude portant sur trois générations, 10 souris ont reçu du chlorure d'aluminium dans l'eau potable, correspondant à une moyenne de 19,3 mg Al/kg p.c. par jour pendant 180-390 jours. Les souris traitées, ainsi que 10 témoins, ont reçu une alimentation contenant 170 ppm d'aluminium (correspondant environ à la dose quotidienne par l'eau potable). Les petits sevrés ont été traités comme leurs parents à partir de l'âge de quatre semaines. On n'a observé aucune différence

significative dans le nombre de portées ou de petits entre les souris traitées et les souris témoins. On a observé une baisse de la croissance dans les seconde et troisième générations de souris. Toutefois, on n'a signalé aucune différence significative dans l'érythrométrie et dans les niveaux d'hémoglobine chez les première et troisième générations et chez les témoins, et on n'a constaté aucun changement pathologique dans le foie, la rate et les reins.[189]

On a signalé une augmentation significative de la concentration d'aluminium dans le placenta et chez les fœtus de souris BALB/c gestantes auxquelles on avait administré des doses de chlorure d'aluminium de 200 ou 300 mg/kg p.c.(correspondant à 40 et 60 mg Al/kg p.c.) par voie orale (par gavage) les jours 7-16 de la gestation.[190] Colomina *et al.*[186] ont également constaté une concentration d'aluminium sensiblement élevée chez tous les fœtus des souris ayant reçu du lactate d'aluminium (57,5 mg/kg p.c. par jour par gavage) au cours de l'organogenèse (du 6e au 15e jour de la gestation). Néanmoins, la plupart des études de reproduction ont montré que l'administration d'aluminium par voie orale n'entraînait pas une accumulation d'aluminium chez les fœtus ou les nouveau-nés.[182,184,191-194]

De nombreuses études de reproduction ont examiné les effets de l'administration d'aluminium sur le développement du comportement neurologique. Ces études sont examinées en détail dans la prochaine section.

Études spéciales sur la neurotoxicité et le développement du comportement neurologique

Diverses études ont examiné la neurotoxicité de l'aluminium chez les animaux. Après administration de doses orales uniques d'hydroxyde d'aluminium (100 ou 200 mg/kg) à des souris à jeun, on a observé chez les souris des altérations électroencéphalographiques transitoires liées à la dose, dans la plage de fréquences 7,5-12 Hz; les changements commençaient à apparaître aussi rapidement que 45 minutes après l'administration de la dose et étaient étroitement liés aux niveaux d'aluminium cérébral.[195]

Lors d'une autre étude, des rats mâles Sprague-Dawley (11 par groupe) ont eu un accès illimité à une eau potable à laquelle on avait ajouté 0 ou 100 µM de chlorure d'aluminium (trois fois la concentration d'aluminium que l'on trouve dans les boissons commerciales) durant une période d'un an. À la fin de cette période, quand on a testé la capacité d'apprentissage et de mémoire des animaux dans un labyrinthe T, les animaux traités ont montré une tendance à mettre plus de temps pour arriver aux aliments et à faire plus d'erreurs, mais statistiquement, la différence entre les animaux exposés et les animaux témoins a été peu significative. On n'a pas observé de différence significative au niveau du poids du cerveau entre les deux groupes, mais les cerveaux du groupe traité contenaient plus d'aluminium.[196]

Lors d'une autre étude, on a ajouté de l'aluminium (sous forme de chlorure d'aluminium à un taux de 0,1 p. cent) à l'alimentation de rats mâles Sprague-Dawley pendant 11 mois. À la fin de cette période, on a noté une baisse de la réponse locomotrice et le comportement d'évitement à la boîte (shuttle-box) a été affecté de manière défavorable. On n'a observé aucun effet lorsqu'on a administré 0,2 p. cent de chlorure d'aluminium dans les aliments à des rats Sprague-Dawley mâles ou femelles pendant 12 semaines.[197]

On a traité de jeunes rats Wistar avec du lactate d'aluminium (0, 100 ou 200 mg Al/kg p.c. par jour) par intubation gastrique du 5e au 14e jour après la naissance. À la dose élevée, les concentrations d'aluminium dans le cerveau ont augmenté et l'activité de la choline-acétylase cérébrale a diminué. Aux âges de 50 et 100 jours, la capacité d'apprentissage des rats traités n'a pas été différente lors d'un test de réaction d'évitement et d'un test de labyrinthe radial, mais on a observé une légère réduction de l'activité générale chez les rats ayant reçu la dose élevée.[198]

Des souris CD-1 ont reçu 1,0 p. cent d'aluminium (sous forme de chlorhydrate d'aluminium) dans l'eau potable de l'âge de 1 jour à l'âge de huit semaines et un autre groupe a été traité de la même façon de l'âge de 1 mois à l'âge de quatre mois; les témoins ont reçu de l'eau du robinet. Toutes les souris ont été entraînées pour la réaction d'évitement conditionnelle (REC) à l'âge de deux mois. La REC du premier groupe de souris a été inférieure de 26 p. cent à celle du groupe témoin, mais les valeurs de la REC du second groupe de souris n'ont pas été différentes de celles des témoins. Les auteurs ont conclu que l'ingestion orale d'aluminium entraînait une neurotoxicité chez les souris au cours de la période de sevrage; les niveaux d'aluminium dans les tissus n'ont pas été mesurés; il n'a donc pas été possible de déterminer une relation entre les changements de la REC et la teneur du cerveau en aluminium.[199]

Les effets sur le comportement d'une exposition prolongée à l'aluminium ont été évalués chez des rats Sprague-Dawley mâles jeunes (21 jours), adultes (huit mois) et âgés (16 mois) auxquels on a administré du nonahydrate de nitrate d'aluminium dans l'eau potable à des doses de 0, 50 ou 100 mg Al/kg p.c. par jour, accompagné d'acide citrique, pendant 6,5 mois. On n'a observé d'effets de l'exposition à l'aluminium sur l'activité horizontale et verticale en aire ouverte chez aucun des groupes d'âge et on n'a constaté aucune différence significative dans le conditionnement d'évitement passif entre les groupes de dose chez les jeunes rats;

les rats adultes et les vieux rats ont présenté un faible conditionnement d'évitement passif quelle que soit la dose d'aluminium.[200]

Plusieurs études de reproduction ont examiné les changements de comportement neurologique chez la progéniture de mères exposées à l'aluminium dans les aliments. Lorsqu'on a administré à des souris Swiss-Webster de l'aluminium sous forme de lactate d'aluminium dans des aliments purifiés (25, 500 ou 1 000 µg Al/g d'aliments; 5, 100 et 200 mg/kg p.c. par jour au début de la grossesse et 10,5, 210 et 420 mg/kg p.c. par jour vers la fin de la lactation) de la conception au sevrage, les petits sevrés dont les mères avaient reçu une alimentation riche en aluminium ont généralement présenté plus de pieds en éventail, une plus faible sensibilité à la chaleur et une plus grande force de préhension des membres antérieurs et postérieurs.[191]

Des souris Swiss Webster ont été exposées à 7 (témoins), 500 ou 1 000 µg Al/g d'aliments sous forme de lactate d'aluminium (ce qui équivaut à un apport moyen chez une souris adulte de 1,4, 100 et 200 mg Al/kg p.c. par jour) de la conception au sevrage ou de la conception à l'âge adulte. On a observé une agressivité accrue entre compagnons de cage chez la progéniture adulte à 1 000 µg Al/g d'aliments et les deux types de traitement ont conduit à une réalisation plus rapide du critère lors de la phase d'entraînement des études opérantes et à une réduction de la force de préhension; toutefois, on n'a observé aucun effet sur l'accomplissement des tâches cognitives (alternation spatiale différée ou test de réversibilité de discrimination). Les auteurs ont déterminé que 500 µg Al/g d'aliments, équivalant à environ 100 mg Al/kg p.c. par jour, était la plus faible dose avec effet nocif observé (LOAEL). D'après les auteurs, les effets similaires sur le comportement chez les souris exposées aux deux traitements semblent indiquer que ce ne serait pas l'apport quotidien qui serait lié aux effets sur le comportement neurologique, mais plutôt la charge corporelle accumulée.[201]

Golub *et al.*[192] ont administré à des souris Swiss Webster une alimentation contenant 25 (témoin) ou 1 000 (riche en Al) µg Al/g d'aliments (sous forme de lactate d'aluminium) (soit environ 5 et 250 mg/kg p.c. par jour) de la conception à la lactation; les portées ont été interchangées et mises en nourrice entre les groupes ou au sein des groupes. Des tests sur le comportement neurologique effectués au sevrage ont montré les effets d'une exposition élevée à l'aluminium au cours de la gestation et/ou de la lactation sur la force de préhension des membres antérieurs et postérieurs, sur la géotaxie négative, sur la préhension des membres postérieurs et sur la sensibilité à la température.

Lorsque des rates Wistar gestantes ont été traitées par voie orale avec de l'aluminium (400 mg Al/kg p.c. par jour) sous forme de lactate d'aluminium durant trois périodes de la gestation (1er au 7e jour, 1er au 14e jour et 1er jour à la mise bas), on n'a observé aucun effet sur la taille des portées, sur le taux de mortalité ou sur la prise de poids des petits. Toutefois, on a observé des effets significatifs lors du test sur la géotaxie négative (deuxième et troisième groupes de gestation) et sur la coordination locomotrice, et lors des tests de conditionnement opérant (les trois groupes traités).[202]

On a signalé une augmentation de la mortalité avant sevrage et un retard de la prise de poids et du développement neuromoteur chez les survivants chez la progéniture de rats Wistar albinos ayant reçu des doses orales (dans les aliments) de chlorure d'aluminium (équivalant à environ 155 et 192 mg Al/kg p.c. par jour) du 8e jour de la gestation à la mise bas.[203] On a également signalé une neurotoxicité et une perte de poids chez des souris mères recevant une alimentation contenant du lactate d'aluminium à 500 ou 1 000 ppm du jour 0 de la gestation au 21e jour après la naissance. La progéniture a présenté un retard de croissance et un développement du comportement neurologique quelque peu retardé, conformes à la toxicité maternelle.[204] Donald *et al.*[191] ont indiqué que les effets observés lors de cette expérience pouvaient être attribuables à la faible teneur en métaux traces des aliments auxquels l'aluminium avait été ajouté.

Lors d'une étude pour laquelle des rates gestantes ont été exposées à une solution de 20 p. cent de Maalox (un antiacide gastrique) dans l'eau du robinet (soit environ 3,2 mg Al/mL) à partir du deuxième jour de la gestation, Anderson *et al.*[205] ont constaté que la progéniture des mères exposées à l'aluminium présentait des réactions nettement plus agressives, quoique la durée de chaque réaction agressive ait été inférieure à celle des témoins. De plus, la progéniture des mères exposées à l'aluminium a présenté une période de latence significativement plus longue au cours de la phase d'entraînement à la fuite après une période de trois jours d'exposition à des chocs électriques inévitables.

Classification et évaluation

L'aluminium est naturellement présent dans l'eau. Lors du traitement de l'eau de surface, on ajoute normalement de l'alun (sulfate d'aluminium) comme coagulant pour aider à éliminer la turbidité, ce qui a comme résultat de réduire les microorganismes pathogènes, comme les virus et le *Giardia*; la coagulation permet également de réduire la formation de sous-produits de désinfection en éliminant les matières organiques avant la désinfection. Cependant, des niveaux élevés d'aluminium résiduel dans certaines eaux peuvent provoquer des dépôts de substances gélatineuses contenant de l'aluminium et, consécutivement, une réduction du débit dans le réseau de distribution.[41,42] Des niveaux élevés d'aluminium résiduel peuvent aussi gêner le processus

de désinfection en retenant et en protégeant les microorganismes.[44] Les concentrations d'aluminium résiduel dans les eaux traitées dépendent de plusieurs facteurs, incluant les niveaux d'aluminium dans l'eau de source, la quantité d'alun utilisé comme coagulant, le pH, la température et les processus utilisés pour traiter l'eau de surface. Dans des conditions optimales, le procédé conventionnel de traitement des eaux de surface peut mener à une concentration minimale d'aluminium dans l'eau potable d'environ 30 µg/L;[32] la concentration peut être plus élevée — jusqu'à 200 µg/L ou plus — avec la filtration directe ou en ligne.

L'aluminium n'a aucun effet bénéfique connu chez les humains. Aux fortes doses, on a observé des signes de neurotoxicité de l'aluminium chez les animaux. Des niveaux élevés d'aluminium dans le sang et dans les tissus de personnes qui souffraient de néphropathie chronique et qui suivaient une dialyse ont engendré une démence aiguë,[123] résultant d'une exposition iatrogénique à l'aluminium.[117] Il se peut que l'aluminium soit un facteur qui favorise certaines maladies neurodégénératives telles la MA, la SLA et la MP. On a trouvé, à l'autopsie, de l'aluminium dans les enchevêtrements neurofibrillaires du cerveau de personnes atteintes de la MA, mais on ne sait pas s'il est la cause ou le résultat de cet état. Le rôle de l'aluminium dans la SLA et dans la MP n'est pas clair non plus.

Diverses études épidémiologiques ont signalé une légère augmentation du risque relatif de la MA liée à de fortes concentrations d'aluminium dans l'eau potable.[140,142,145,151,154,157] Toutes ces études présentent des faiblesses méthodologiques, mais un véritable lien entre des concentrations élevées d'aluminium dans l'eau potable et la démence (y compris la MA) ne peut pas être écarté, surtout chez les personnes les plus âgées (p.ex. plus de 75 ans).[17,144] D'après une revue effectuée par Doll,[131] plusieurs études épidémiologiques, cliniques et expérimentales suggèrent que l'aluminium est neurotoxique chez les humains mais ne suggèrent pas qu'il cause la MA. Cependant, Doll[131] affirme que la possibilité que l'aluminium soit une cause de MA ne peut être écartée avant que soient résolues les incertitudes quant aux preuves neuropathologiques.

Les aliments constituent la principale source d'apport d'aluminium; l'eau potable représente seulement environ 3 p. cent de l'apport quotidien total. La biodisponibilité relative de l'aluminium par ces deux sources est encore inconnue. Les études expérimentales ont montré que la quantité réelle d'aluminium absorbé de l'eau dépendait d'un certain nombre de facteurs, notamment de la présence dans l'appareil gastro-intestinal d'autres éléments alimentaires qui peuvent soit augmenter (p.ex. le citrate) soit diminuer (p.ex. le phosphate) son absorption. L'aluminium présent dans l'eau traitée se trouve en grande partie sous forme d'espèces dissoutes, comprenant les espèces organiques solubles qui semblent être les plus facilement absorbées. On sait peu de choses sur la biodisponibilité de l'aluminium dans les aliments, mais on sait que l'aluminium présent dans le thé est hautement complexé et donc insoluble. La possibilité que l'apport d'aluminium dans l'eau potable ne soit pas négligeable, même s'il est faible, doit être examinée.[17,144] Cela est particulièrement vrai chez les personnes âgées, car l'absorption peut être supérieure chez cette population traditionnellement jugée plus à risque pour la MA.[72,156]

Justification

Afin de réduire au maximum le risque potentiel que représente l'aluminium résiduel dans l'eau traitée avec des coagulants à base d'aluminium, les procédés de traitement d'eau devraient être optimisés de façon à réduire le plus possible les niveaux d'aluminium résiduel. Une valeur cible opérationnelle donnée dépendra des caractéristiques de l'eau et du procédé de traitement utilisé. Une valeur cible opérationnelle de moins de 100 µg/L d'aluminium total est recommandée pour les usines de traitement conventionnelles qui utilisent des coagulants à base d'aluminium. Pour les usines de filtration directe ou en ligne ou pour les usines qui utilisent l'adoucissement à la chaux, une valeur cible opérationnelle de moins de 200 µg/L devrait être considérée. Ces valeurs sont basées sur une moyenne mobile annuelle d'échantillons mensuels. Pour certains approvisionnements d'eau et types de systèmes de traitement, cette valeur doit être déterminée pour chaque usine en examinant la capacité des procédés de cette usine à réduire l'aluminium. On reconnaît que les effets possibles sur la santé ne sont pas bien définis et que la contribution de l'eau potable aux effets sur la santé reste inconnue; les données actuelles sont donc insuffisantes pour appuyer l'établissement d'une recommandation basée sur des critères de santé.

Pour les usines de traitement d'eau de surface conventionnelles qui utilisent des coagulants à base d'aluminium, l'optimisation du processus de clarification (optimisation de la dose de coagulant, contrôle du pH et mélange, floculation, sédimentation et filtration adéquats) peut réduire au minimum les niveaux d'aluminium dans l'eau traitée. Du point de vue du fonctionnement d'une usine, il est important de réduire l'aluminium total et dissous — dissous par l'optimisation du coagulant et total par l'élimination des particules par filtration. L'aluminium dissous est défini comme l'aluminium qui passe à travers un filtre de 0,22 µm. Les concentrations d'aluminium devraient être exprimées sous forme de moyenne mobile annuelle d'échantillons mensuels, parce que les concentrations d'aluminium

dans l'eau potable peuvent varier assez rapidement avec les changements de qualité de l'eau brute ou avec les changements d'exploitation.

L'optimisation du pH avant clarification est un moyen reconnu pour réduire les niveaux d'aluminium résiduel dans l'eau traitée. Cependant, toute mesure prise pour baisser le pH en vue de réduire l'aluminium résiduel doit être accompagnée d'une évaluation de l'effet de tels changements sur la corrosivité chimique de l'eau traitée. Les mesures correctives pour la production d'eau corrosive comprennent l'ajout d'un alcali après filtration afin d'augmenter le pH ou l'utilisation d'inhibiteurs de corrosion à base de phosphate. L'utilisation d'autres coagulants ou d'autres procédés de traitement peut également être envisagée, mais la substitution d'un coagulant ou d'un procédé de traitement à un autre ne devrait être entreprise qu'après que la sécurité et l'efficacité du substitut aient été étudiées de façon approfondie.

On ne s'attend pas à ce que tous les approvisionnements d'eau qui utilisent des coagulants à base d'aluminium soient immédiatement capables de réduire leurs concentrations d'aluminium dissous et total. Lorsque les réseaux de distribution d'eau sont étendus ou perfectionnés, il faudrait s'efforcer de réduire le plus possible les concentrations d'aluminium résiduel dans l'eau potable traitée. Cependant, les tentatives de réduction des résidus d'aluminium ne doivent pas compromettre l'efficacité des procédés de désinfection (c.-à-d. la qualité microbiologique) ou l'exécution des processus de coagulation/sédimentation/filtration destinés à éliminer les précurseurs de sous-produits de la désinfection.

Références bibliographiques

1. Bokovay, G. Aluminum. Dans: Canadian minerals yearbook. Mineral Resources Branch, Énergie, Mines et Ressources Canada, Ottawa. pp. 8.1-8.26 (1988).

2. Jones, K.C. et Bennett, B.G. Exposure of man to environmental aluminum — an exposure commitment assessment. Sci. Total Environ., 52: 65-82 (1986).

3. Miller, R.G., Kopfler, F.C., Kelty, K.C., Stober, J.A. et Ulmer, N.S. The occurrence of aluminum in drinking water. J. Am. Water Works Assoc., 76: 84-91 (1984).

4. Alberta Environment. Heavy metals analysis results, 1980-1987. Municipal Engineering Branch, Pollution Control Division, March (1988).

5. Ministère de l'Environnement de l'Ontario. Choix de données provenant du programme de surveillance : niveaux de l'aluminium dans les usines de traitement de l'eau potable de l'Ontario, 1987-1988 (1988), cité à la référence 9.

6. Ministère de l'Environnement du Manitoba. Données d'étude sur l'aluminium (communiquées à Santé Canada) (1995).

7. Nargang, D.D. Communication personnelle. Saskatchewan Environment and Resource Management (1998).

8. Bérubé, D. et Brûlé, D.G. An Atlantic Canada shallow well drinking water study: first phase results of a national survey for major and trace elements, and aluminum speciation. Dans: Planning for tomorrow. Proceedings of the Sixth National Conference on Drinking Water, Victoria, B.C., October 16-18, 1994. W. Robertson, T. Kauri et S. Irwin (dir. de publ.). American Water Works Association, Denver, CO. pp. 307-321 (1996).

9. Hill, R.J. et Hill, M. An exposure assessment of the health hazards associated with the intake of aluminium. Part II of a report on the effects of aluminium on human health. Préparé pour le Ministère de la Santé et du Bien-être, Ottawa (1989).

10. Letterman, R.D. et Driscoll, C.T. Survey of residual aluminium in filtered water. J. Am. Water Works Assoc., 80: 154-158 (1988).

11. Pennington, J.A.T. Aluminium content of foods and diets. Food Addit. Contam., 5(2): 161-232 (1988).

12. Koch, K.R., Pougnet, M.A.B., DeVilliers, S. et Monteagudo, F. Increased urinary excretion of aluminium after drinking tea. Nature (Londres), 333: 122 (1988).

13. Gardner, M.J. et Gunn, A.M. Bioavailability of aluminum from food and drinking water. Dans: Alzheimer's disease and the environment. Proceedings of the conference. Lord Walton of Detchant (dir. de publ.). Royal Society of Medicine, Round Table Series No. 26, Londres, R.-U., p. 79 (1991).

14. Graves, A.B., White, E., Koepsell, T.D., Reifler, B.V., van Bell, G. et Larson, E.B. The association between aluminum-containing products and Alzheimer's disease. J. Clin. Epidemiol., 43: 35-44 (1990).

15. Flaten, T.P., Glattre, E., Viste, A. et Søreide, O. Mortality from dementia among gastroduodenal ulcer patients. J. Epidemiol. Commun. Health, 45: 203-206 (1991).

16. Lione, A. Aluminum toxicology and the aluminum-containing medications. Pharm. Ther., 29: 255-285 (1985).

17. Nieboer, E., Gibson, B.L., Oxman, A.D. et Kramer, J.R. Health effects of aluminum: a critical review with emphasis on aluminum in drinking water. Environ. Rev., 3: 29-81 (1995).

18. Lione, A., Allen, P.V. et Smith, J.C. Aluminum coffee percolators as a source of dietary aluminium. Food Chem. Toxicol., 22: 265-268 (1984).

19. Ministry of Agriculture, Fisheries and Food. Survey of aluminium, antimony, chromium, cobalt, indium, nickel, thallium and tin in food. MAFF Food Surveillance Paper No. 15, Her Majesty's Stationery Office, Londres, R.-U. (1985).

20. Pennington, J.A.T. et Schoen, S.A. Estimates of dietary exposure to aluminium. Food Addit. Contam., 12(1): 119-128 (1995).

21. Greger, J.L. Aluminum metabolism. Annu. Rev. Nutr., 13: 43-63 (1993).

22. Barrie, L.A. et Hoff, R.M. Five years of air chemistry observations in the Canadian Arctic. Atmos. Environ., 19: 1995-2010 (1985).

23. Klenn, R.F. et Gray, J.M.L. A study of the chemical composition of particulate matter and aerosols over Edmonton. RMD Report No. 82/9, Research Management Division, Alberta Environment (1982).

24. Environnement Canada. Table of mean aluminum loadings and fine/coarse ratios in 15 urban stations (1986), cité à la référence 9.

25. Ministère de l'Environnement de l'Ontario. Listings des concentrations cumulatives de l'air ambiant, 31 août 1981 - 4 janvier 1983. Toronto (1984).

26. Van Oostdam, J.C., Zwanenburg, H. et Harrison, J.R. Canadian perspectives on aluminum. Environ. Geochem. Health, 12: 71-74 (1990).

27. Sollars, C.J., Bragg, S., Simpson, A.M. et Perry, R. Aluminium in European drinking water. Environ. Technol. Lett., 10: 131-150 (1989).

28. Driscoll, C.T. et Letterman, R.D. Factors regulating residual aluminium concentrations in treated waters. Environmetrics, 3: 287-309 (1995).

29. Martell, A.E. et Motekaitis, R.J. Coordination chemistry and speciation of Al(III) in aqueous solution. Dans: Environmental chemistry and toxicology of aluminum. T.E. Lewis (dir. de publ.). Lewis Publishers, Chelsea, MI. pp. 3-17 (1989).

30. Driscoll, C.T. et Letterman, R.D. Chemistry and fate of Al(III) in treated drinking water. J. Environ. Eng., 114(1): 21-37 (1988).

31. Van Benschoten, J.E. et Edzwald, J.K. Measuring aluminum during water treatment: methodology and application. J. Am. Water Works Assoc., 82(5): 71-78 (1990).

32. Gardner, M.J. et Gunn, A.M. Speciation and bioavailability of aluminium in drinking water. Chem. Speciation Bioavailab., 7(1): 9-16 (1995).

33. Bérubé, D. et Brûlé, D.G. A validation study of a field aluminum speciation method for drinking water supplies. Direction de l'hygiène du milieu, Santé Canada, Ottawa (1996).

34. American Public Health Association, American Water Works Association and Water Environment Federation. Standard methods for the examination of water and wastewater. 19e édition. American Public Health Association, Washington, DC (1995).

35. Bérubé, D., Brûlé, D.G., Dabeka, L. et Santagati, A. Aluminum speciation in drinking water treatment/distribution networks. Paper 2321, Fifth Chemical Congress of North America, Cancun, Mexico, November 11-15 (1997).

36. Méranger, J.C. et Lo, B. Selected anions and trace elements in Canadian drinking water supplies. J. Am. Chem. Soc., 32(2): 34 (1992).

37. Morris, J.K. et Knocke, W.R. Temperature effects on the use of metal ion coagulants in water treatment. J. Am. Water Works Assoc., 76(3): 74-79 (1984).

38. Foundation for Water Research. Review of the toxicology of aluminium with special reference to drinking water. Research Report No. FR-0068, Marlow, Bucks, R.-U. (1990).

39. Bergman, J. Communication personnelle. Buffalo Pound Water Administration Board, Regina (1998).

40. Organisation mondiale de la santé. Recommandations pour la qualité de l'eau potable : critères de santé et autre documentation à l'appui. Vol. 2. Genève. p. 249 (1984).

41. Fitch, D.E. et McCollum, G.R. Restoring the flow of a finished water pipeline. J. Am. Water Works Assoc., 78(1): 35-38 (1986).

42. Costello, J.J. Postprecipitation in distribution systems. J. Am. Water Works Assoc., 76: 46-49 (1984).

43. American Water Works Association Research Foundation. Aluminum in drinking water and Alzheimer's disease: a resource guide. AWWA Research Foundation and the American Water Works Association. 115 pp. (1993).

44. Hoff, J.C. The relationship of turbidity to disinfection of potable water. Presented at the Conference on the Evaluation of Microbiology Standards for Drinking Water. Office of Water Supply, U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC (1977), cité à la référence 43.

45. Jekel, M.R. Removal of aluminum in coagulation and from acidic raw waters. Paper presented at the 18th International Water Supply Congress, Special Subject No. 8. International Water Supply Association, Copenhagen (1991).

46. Driscoll, C.T., Letterman, R.D. et Fitch, D.E. Residual aluminum in filtered water. Report prepared for the American Water Works Association Research Foundation, January. 71 pp. (1987).

47. Haarhoff, J. et Cleasby, J.L. Comparing aluminum and iron coagulants for in-line filtration of cold water. J. Am. Water Works Assoc., 80: 168-175 (1988).

48. American Water Works Association Coagulation Committee. Committee report: Coagulation as an integrated water treatment process. J. Am. Water Works Assoc., 81: 72-78 (1989).

49. Greger, J.L. Aluminum and tin. World Rev. Nutr. Diet., 54: 255-285 (1987).

50. Ganrot, P.O. Metabolism and possible health effects of aluminium. Environ. Health Perspect., 65: 363-441 (1986).

51. Greger, J.L. et Powers, C.F. Assessment of exposure to parenteral and oral aluminum with and without citrate using a desferrioxamine test in rats. Toxicology, 76: 119-132 (1992), cité à la référence 21.

52. Weberg, R. et Berstad, A. Gastrointestinal absorption of aluminium from single doses of aluminium containing antacids in man. Eur. J. Clin. Invest., 16: 428-432 (1986).

53. Partridge, N.A., Regnier, F.E., White, J.L. et Hem, S.L. Influence of dietary constituents on intestinal absorption of aluminum. Kidney Int., 35: 1413-1417 (1989).

54. Martin, R.B. Aluminium speciation in biology. Ciba Found. Symp., 169: 5-25 (1992).

55. Van der Voet, G.B. Intestinal absorption of aluminium. Ciba Found. Symp., 169: 109-122 (1992).

56. Walton, J., Hams, G. et Wilcox, D. Bioavailability of aluminium from drinking water: co-exposure with foods and beverages. Research Report 83, Urban Water Research Association of Australia, Melbourne (1994), cité à la référence 69.

57. Rodger, R.S.C., Muralikrishna, G.S., Halls, D.J., Henderson, J.B., Forrest, J.A., Macdougall, A.I. et Fell, G.S. Ranitidine suppresses aluminum absorption in man. Clin. Sci., 80: 505-508 (1991).

58. Froment, D.P., Molitoris, B.A., Buddington, B., Miller, N. et Alfrey, A.C. Site and mechanism of enhanced gastrointestinal absorption of aluminum by citrate. Kidney Int., 36(6): 978-984 (1989).

59. Reiber, S., Kukull, W. et Standish-Lee, P. Drinking water aluminum and bioavailability. J. Am. Water Works Assoc., 88: 86-100 (1995).

60. Kaehny, W.D., Hegg, A.P. et Alfrey, A.C. Gastrointestinal absorption of aluminum from aluminum-containing antacids. N. Engl. J. Med., 296: 1389-1390 (1977).

61. Yokel, R.A. et McNamara, P.J. Influence of renal impairment, chemical form and serum protein binding on intravenous and oral aluminium kinetics in the rabbit. Toxicol. Appl. Pharmacol., 95: 32-43 (1988).

62. Forster, D.P., Newens, A.J., Kay, D.W.K. et Edwardson, J.A. Risk factors in clinically diagnosed presenile dementia of the Alzheimer type: a case-control study in northern England. J. Epidemiol. Commun. Health, 49: 253-258 (1995).

63. French, P., Gardner, M.J. et Gunn, A.M. Dietary aluminium and Alzheimer's disease. Food Chem. Toxicol., 27: 495-496 (1989).

64. Fairweather-Tait, S.J., Piper, Z., Fatemi, S.J.A. et Moore, G.R. The effect of tea on iron and aluminium metabolism in the rat. Br. J. Nutr., 65: 61-68 (1991).

65. Powell, J.J., Greenfield, S.M., Parkes, H.G., Nicholson, J.K. et Thompson, R.P.H. Gastrointestinal availability of aluminium from tea. Food Chem. Toxicol., 31(6): 449-454 (1993).

66. Butterworth, K.R., Drewitt, P.N., Springall, C.D. et Moorhouse, S.R. Bioavailability of aluminium. Lancet, 339: 1489 (1992).

67. Owen, L.M.W., Crews, H.M. et Massey, R.C. Aluminium in tea: SEC-ICP-MS speciation studies of infusions and simulated gastro-intestinal digests. Chem. Speciation Bioavailab., 4(3): 89-96 (1992).

68. Drewitt, P.N., Butterworth, K.R., Springall, C.D. et Moorhouse, S.R. Plasma levels of aluminium after tea ingestion in healthy volunteers. Food Chem. Toxicol., 31(1): 19-23 (1993).

69. Walton, J., Tuniz, C., Fink, D., Jacobsen, G. et Wilcox, D. Uptake of trace amounts of aluminum into the brain from drinking water. NeuroToxicology, 16(1): 187-190 (1995).

70. Slanina, P., Frech, W., Ekström, L.-G., Lööf, L., Slorach, S. et Cedergren, A. Dietary citric acid enhances absorption of aluminum in antacids. Clin. Chem., 32: 539-541 (1986).

71. Fulton, B. et Jeffery, E.H. Absorption and retention of aluminum from drinking water. I. Effect of citric and ascorbic acids on aluminum tissue levels in rabbits. Fundam. Appl. Toxicol., 14: 788-796 (1990).

72. Taylor, G.A., Ferrier, I.N., McLoughlin, I.J., Fairbairn, A.F., McKeith, I.G., Lett, D. et Edwardson, J.A. Gastrointestinal absorption of aluminium in Alzheimer's disease: response to aluminium citrate. Age Ageing, 21: 81-90 (1992).

73. Nolan, C.R., DeGoes, J.J. et Alfrey, A.C. Aluminum and lead absorption from dietary sources in women ingesting calcium citrate. South. Med. J., 87(9): 894-898 (1994).

74. Jouhanneau, P., Lacour, B., Raisbeck, G., Yiou, F., Banide, H., Brown, E. et Drüeke, T. Gastrointestinal absorption of aluminum in rats using ^{26}Al and accelerator mass spectrometry. Clin. Nephrol., 40(4): 244-248 (1993).

75. Kruck, T.P.A. et Crapper McLachlan, D.R. Aluminum as a pathogenic factor in senile dementia of the Alzheimer type: ion specific chelation. Dans: Alzheimer's disease and related disorders. K. Iqbal, H.M. Wisniewski et B. Winblad (dir. de publ.). Alan R. Liss, Inc., New York, NY. Prog. Clin. Biol. Res., 317: 1155-1167 (1989).

76. Domingo, J.L., Gomez, M., Sanchez, D.J., Llobet, J.N. et Corbella, J. Effect of various dietary constituents on gastrointestinal absorption of aluminum from drinking water and diet. Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol., 79: 377-380 (1993).

77. Domingo, J.L., Gomez, M., Llobet, J.M., del Castillo, D. et Corbella, J. Influence of citric, ascorbic and lactic acids on the gastrointestinal absorption of aluminum in uremic rats. Nephron, 66:108-109 (1994).

78. Alfrey, A.C. Physiology of aluminum in man. Dans: Aluminum and health: a critical review. H.J. Gitelman (dir. de publ.). Marcel Dekker, New York, NY. pp. 101-124 (1989).

79. Wills, M.R. et Savory, J. Aluminum and chronic renal failure: sources, absorption, transport, and toxicity. Crit. Rev. Clin. Sci., 27: 59-107 (1989).

80. Van der Voet, G.B. et De Wolff, F.A. The effect of di- and trivalent iron on the intestinal absorption of aluminum in rats. Toxicol. Appl. Pharmacol., 90: 190-197 (1987).

81. Driscoll, C.T. et Schecher, W.D. Aqueous chemistry of aluminium. Dans: Metal ions in biological systems. H. Sigel et A. Sigel (dir. de publ.). Marcel Dekker, New York, NY. pp. 63-64 (1988).

82. Martin, R.B. The chemistry of aluminum as related to biology and medicine. Clin. Chem., 32(10): 1797-1806 (1986).

83. Wicklund Glynn, A., Sparen, A., Danielsson, L.-G., Haegglund, G. et Jorhem, L. Bioavailability of labile aluminium in acidic drinking water: a study in the rat. Food Chem. Toxicol., 33(5): 403-408 (1995).

84. Edwardson, J.A., Moore, P.B., Ferrier, I.N., Lilley, J.S., Newton, G.W.A., Barker, J., Templar, J. et Day, J.P. Effect of silicon on gastro-intestinal absorption of aluminium. Lancet, 342(7): 211-212 (1993).

85. Spencer, H., Kramer, L., Norris, C. et Wiatrowski, E. Effect of aluminum hydroxide on fluoride metabolism. Clin. Pharmacol. Ther., 28(4): 529-535 (1980).

86. Greger, J.L. et Sutherland, J.E. Aluminum exposure and metabolism. Crit. Rev. Clin. Lab. Sci., 34(5): 439-474 (1997).

87. Lindholm, T., Thysell, H., Ljunggren, L., Divino, J.C., Schunnesson, M. et Stenstam, M. Aluminum in patients with uremia and patients with enteropathy. Nieren-Hochdruckkr., 12: S192-S197 (1983).

88. Knoll, O., Kellinghaus, B., Bertram, H.P., Zumkley, H. et Graeffe, U. Gastrointestinal absorption of aluminium in chronic renal insufficiency. Contrib. Nephrol., 38: 24-31 (1984).

89. Ittel, T.H., Gladziwa, U., Mück, W. et Sieberth, H.G. Hyperaluminaemia in critically ill patients: role of antacid therapy and impaired renal function. Eur. J. Clin. Invest., 21: 96-102 (1991).

90. Lindberg, J.S., Copley, J.B., Koenig, K.G. et Cushner, H.M. Effect of citrate on serum aluminum concentrations in hemodialysis patients: a prospective study. South. Med. J., 86: 1385-1388 (1993).

91. Magnusson, M., Magnusson, K.E., Sundqvist, T. et Denneberg, T. Impaired intestinal barrier function measured by differently sized polyethylene glycols in patients with chronic renal failure. Gut, 32(7): 754-759 (1991).

92. Bishop, N., McGraw, M. et Ward, N. Aluminium in infant formulas [lettre à l'éditeur]. Lancet, i(8637): 490 (1989).

93. Lindholm, T., Thysell, H., Ljunggren, L., Divino, J.C., Schunnesson, M. et Stenstam, M. Aluminum in patients with uremia and patients with enteropathy. Nieren-Hochdruckkr., 12: 192-197 (1985).

94. Bjertness, E., Candy, J.M., Torvik, A., Ince, P., McArthur, F., Taylor, G.A., Johansen, S.W., Alexander, J., Grønnesby, J.K., Bakketeig, L.S. et Edwardson, J.A. Content of brain aluminum is not elevated in Alzheimer disease. Alzheimer Dis. Assoc. Disord., 10(3): 171-174 (1996).

95. Nieboer, E. Biomarkers of inherited and acquired susceptibility to toxic substances. Dans: Molecular toxicology: biomarkers and transgenic models. Actes du 27e Symposium annuel de la Société de toxicologie du Canada, Montréal, 1er-2 décembre (1994).

96. Fosmire, G.J., Focht, S.J. et McClearn, G.E. Genetic influences on tissue deposition of aluminum in mice. Biol. Trace Element Res., 37: 115-121 (1993).

97. American Water Works Association. Use of aluminum salts in drinking water treatment. A White Paper, approved April 11, 1997. To be published in AWWA MainStream (1997).

98. Day, J.P., Barker, J., Evans, L.J.A., Perks, J., Seabright, P.J., Ackrill, P., Lilley, J.S., Drumm, P.V. et Newton, G.W.A. Aluminium absorption studied by ^{26}Al tracer. Lancet, 337: 1345 (1991).

99. Fatemi, S.J.A., Kadir, F.H.A. et Moore, G.R. Aluminium transport in blood serum. Binding of aluminium by human transferrin in the presence of human albumin and citrate. Biochem. J., 280: 527-532 (1991).

100. Pullen, R.G.L., Candy, J.M., Morris, C.M., Taylor, G., Keith, A.B. et Edwardson, J.A. Gallium-67 as a potential marker for aluminium transport in rat brain: implications for Alzheimer's disease. J. Neurochem., 55: 251-259 (1990).

101. Crapper, D.R., Quittkat, S., Krishnan, S.S., Dalton, A.J. et De Boni, U. Intranuclear aluminum content in Alzheimer's disease, dialysis encephalopathy, and experimental aluminum encephalopathy. Acta Neuropathol., 50: 19-24 (1980).

102. Zumkley, H., Bertram, H.P., Brandt, M., Roedig, M., Spieker, S. et Kisters, K. Aluminium concentration in bone and brain tissue in humans taking antacids. Fortschr. Med., 105(Suppl. 19): 15-18 (1987) (en allemand, avec résumé en anglais).

103. Altmann, P., Al-Salihi, F., Butter, K., Cutler, P., Blair, J., Leeming, R., Cunningham, J. et Marsh, F. Serum aluminum levels and erythrocyte dihydropteridine reductase activity in patients on hemodialysis. N. Engl. J. Med., 317: 80-84 (1987).

104. Şahin, G., Varol, I., Temizer, A., Benli, K., Demirdamar, R. et Duru, S. Determination of aluminum levels in the kidney, liver, and brain of mice treated with aluminum hydroxide. Biol. Trace Element Res., 41: 129-135 (1994).

105. Dollinger, H.C., Zumkey, H., Spieker, C. *et al.* Aluminum in antacids shown to accumulate in brain and bone tissue. Gastroenterol. Obs., 5: 478 (1986), cité à la référence 135.

106. Wenk, G.L. et Stemmer, J.L. Suboptimal dietary zinc intake increases aluminum accumulation into the rat brain. Brain Res., 288: 283-395 (1983).

107. Alfrey, A.C. Aluminum metabolism. Kidney Int., 29(Suppl. 18): S-8-S-11 (1986).

108. Sedman, A.B., Wilkening, G.N., Warady, B.A., Lum, G.M. et Alfrey, A.C. Encephalopathy in childhood secondary to aluminum toxicity. J. Pediatr., 105(5): 836-838 (1984).

109. Greger, J.L. et Baier, M.J. Excretion and retention of low or moderate levels of aluminium by human subjects. Food Chem. Toxicol., 21: 473-477 (1983).

110. Priest, N.D. The bioavailability and metabolism of aluminum compounds in man. Proc. Nutr. Soc., 52: 231-240 (1993).

111. Gupta, S.K., Waters, D.H. et Gwilt, P.R. Absorption and disposition of aluminum in the rat. J. Pharm. Sci., 75(6): 586-589 (1986).

112. Talbot, R.J., Newton, D., Priest, N.D., Austin, J.G. et Day, J.P. Inter-subject variability in the metabolism of aluminium following intravenous injection as citrate. Hum. Exp. Toxicol., 14: 595-599 (1995).

113. Health Advisory Group. Water pollution at Lowermoor, North Cornwall. Report of the Lowermoor incident. Chaired by Professor Dame Barbara Clayton, July (1989).

114. Eastwood, J.B., Levin, G.E., Pazianas, M., Taylor, A.P., Denton, J. et Freemont, A.J. Aluminium deposition in bone after contamination of drinking water supply. Lancet, 336: 462-464 (1990).

115. Parkinson, I.S., Ward, M.K. et Kerr, D.N.S. Dialysis encephalopathy, bone disease and anaemia: the aluminium intoxication syndrome during regular haemodialysis. J. Clin. Pathol., 34: 1285-1294 (1981).

116. Touam, M., Martinez, F., Lacour, B., Bourdon, R., Zingraff, J., Di Giulio, S. et Drücke, T. Aluminium-induced, reversible microcytic anemia in chronic renal failure: clinical and experimental studies. Clin. Nephrol., 19(6): 295-298 (1983).

117. Alfrey, A.C., LeGendre, G.R. et Kaehny, W.D. The dialysis encephalopathy syndrome. Possible aluminum intoxication. N. Engl. J. Med., 294(4): 184-188 (1976).

118. Starkey, B.J. Aluminium in renal disease: current knowledge and future developments. Ann. Clin. Biochem., 24: 337-344 (1987).

119. Banks, W.A., Kastin, A.J. et Banks, M.F. Evidence for aluminum as the toxin in the glucose intolerance of uremia (pseudodiabetes). Clin. Res., 35(1): 31A (1987).

120. Bowdler, N.C., Beasley, D.S., Fritze, E.C., Goulette, A.M., Hatton, J.D., Hession, J., Ostman, D.L., Rugg, D.J. et Schmittdiel, C.J. Behavioral effects of aluminum ingestion on animal and human subjects. Pharmacol. Biochem. Behav., 10: 505-512 (1979).

121. Dewberry, F.L., McKinney, T.D. et Stone, W.J. The dialysis dementia syndrome: report of fourteen cases and review of the literature. Am. Soc. Artif. Intern. Organs, 3: 102-108 (1980).

122. Altmann, P., Hamon, C., Blair, J., Dhanesha, U., Cunningham, J. et Marsh, F. Disturbance of cerebral function by aluminium in haemodialysis patients without overt aluminium toxicity. Lancet, ii: 7-12 (1989).

123. Alfrey, A.C., Hegg, A. et Craswell, P. Metabolism and toxicity of aluminum in renal failure. Am. J. Clin. Nutr., 33: 1509-1516 (1980).

124. Savory, J. et Wills, M.R. Dialysis fluids as a source of aluminium accumulation. Contrib. Nephrol., 38: 12-23 (1984).

125. Ackrill, P. Clinical aspects of dialysis encephalopathy. Présenté à l'atelier sur l'aluminium et la santé, Oslo, Norvège, 2-5 mai (1988).

126. Garruto, R.M., Yanagihara, R. et Gajdusek, D.C. Models of environmentally induced neurological disease: epidemiology and etiology of amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism-dementia in the Western Pacific. Environ. Geochem. Health, 12(1/2): 137-151 (1990).

127. Gajdusek, D.C. et Salazar, A. Amyotrophic lateral sclerosis and Parkinsonian syndromes in high incidence among the Auya and Jakai people of West New Guinea. Neurology, 32: 107-126 (1982).

128. Perl, D.P., Gajdusek, D.C., Garruto, R.M., Yanagihara, R.T. et Gibbs, C.J., Jr. Intraneuronal aluminium accumulation in amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism-dementia of Guam. Science, 217: 1053-1055 (1982).

129. Garruto, R.M. et Yase, Y. Neurodegenerative disorders of the western Pacific: the search for mechanisms of pathogenesis. Trends Neurosci., 9: 368-374 (1986).

130. Garruto, R.M. Cellular and molecular mechanisms of neuronal degeneration: amyotrophic lateral sclerosis, parkinsonism-dementia, and Alzheimer disease. Am. J. Hum. Biol., 1: 529-543 (1989).

131. Doll, R. Review: Alzheimer's disease and environmental aluminium. Age Ageing, 22: 138-153 (1993).

132. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Toxicological profile for aluminum (update). Draft for public comment. Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, Atlanta, GA (1997).

133. Crapper McLachlan, D.R. et Farnell, B.J. Aluminum in human health. Dans: Aluminum in the Canadian environment. M. Havas et J.F. Jaworski (dir. de publ.). CNRC, nº 24759, Conseil national de recherches du Canada, Ottawa. pp. 153-173 (1986).

134. Xu, N., Majidi, V., Markesbery, W.R. et Ehmann, W.D. Brain aluminum in Alzheimer's disease using an improved GFAAS method. Neurotoxicology, 13: 735-744 (1992).

135. Crapper McLachlan, D.R., Kruck, T.P., Lukiw, W.J. et Krishnan, S.S. Would decreased aluminum ingestion reduce the incidence of Alzheimer's disease? Can. Med. Assoc. J., 145(7): 793-804 (1991).

136. Crapper, D.R. Functional consequences of neurofibrillary degeneration. Dans: The neurobiology of aging. S. Gershon et R.D. Terry (dir. de publ.). Raven Press, New York, NY (1976).

137. Edwardson, J.A., Klinowski, J., Oakley, A., Perry, R. et Candy, J. Aluminosilicates and the ageing brain: implications for pathogenesis of Alzheimer's disease. Ciba Found. Symp., 121: 160-179 (1986).

138. Lord Walton of Detchant (dir. de publ.). Alzheimer's disease and the environment. Proceedings of the conference. Royal Society of Medicine, Round Table Series No. 26, Londres, U.K. (1991).

139. Hardy, J.A. et Higgins, G.A. Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. Science, 256(5054): 184-185 (1992).

140. Frecker, M.F. Dementia in Newfoundland: identification of a geographical isolate? J. Epidemiol. Commun. Health, 45: 307-311 (1991).

141. Frecker, M. The relation of aluminium and other drinking water variables with dementia deaths in Newfoundland. Environmetrics, 6(3): 305-309 (1995).

142. Neri, L.C. et Hewitt, D. Aluminum, Alzheimer's disease, and drinking water [lettre à l'éditeur]. Lancet, 338: 390 (1991).

143. Neri, L.C., Hewitt, D. et Rifat, S.L. Aluminium in drinking water and risk for diagnoses of presenile Alzheimer's type dementia [abstract n° 453]. Neurobiol. Aging, 13(1): S115 (1992).

144. Smith, L.F. Public health role, aluminium and Alzheimer's disease. Environmetrics, 6(3): 277-286 (1995).

145. Forbes, W.F., Hayward, L.M. et Agwani, N. Dementia, aluminium, and fluoride [lettre à l'éditeur]. Lancet, 338: 1592-1593 (1991).

146. Forbes, W.F., Hayward, L.M. et Agwani, N. Geochemical risk factors for mental functioning, based on the Ontario Longitudinal Study of Aging (LSA) I. Results from a preliminary investigation. Can. J. Aging, 11(3): 269-280 (1992).

147. Forbes, W.F., McAiney, C.A., Hayward, L.M. et Agwani, N. Geochemical risk factors for mental functioning, based on the Ontario Longitudinal Study of Aging (LSA) II. The role of pH. Can. J. Aging, 13(2): 249-267 (1994).

148. Still, C.N. et Kelley, P. On the incidence of primary degenerative dementia vs. water fluoride content in South Carolina. Neurotoxicology, 1: 125-131 (1980).

149. McLachlan, D.R.C., Bergeron, C., Smith, J.E., Boomer, D. et Rifat, S.L. Risk for neuropathologically confirmed Alzheimer's disease and residual aluminum in municipal drinking water employing weighted residential histories. Neurology, 46: 401-405 (1996).

150. Wood, D.J., Cooper, C., Stevens, J. et Edwardson, J. Bone mass and dementia in hip fracture patients from areas with different aluminum concentrations in water supplies. Age Ageing, 17: 415-419 (1988).

151. Martyn, C.N., Barker, D.J.P., Osmond, C., Harris, E.C., Edwardson, J.A. et Lacey R.F. Geographical relation between Alzheimer's disease and aluminium in drinking water. Lancet, i: 59-62 (1989).

152. Martyn, C.N., Coggon, D.N., Inskip, H., Lacey, R.F. et Young, W.F. Aluminum concentrations in drinking water and risk of Alzheimer's disease. Epidemiology, 8: 281-286 (1997).

153. Vogt, T. Water quality and health — study of a possible relation between aluminium in drinking water and dementia. Bureau central de la statistique de Norvège, Oslo (1986).

154. Flaten, T.P. Geographical associations between aluminium in drinking water and death rates with dementia (including Alzheimer's disease), Parkinson's disease and amyotrophic lateral sclerosis in Norway. Environ. Geochem. Health, 12(1/2): 152-167 (1990).

155. Wettstein, A., Aeppli, J., Gautschi, K. et Peters, M. Failure to find a relationship between mnestic skills of octogenarians and aluminum in drinking water. Int. Arch. Occup. Environ. Health, 63: 97-103 (1991).

156. McLachlan, D.R.C. Aluminium and the risk for Alzheimer's disease. Environmetrics, 6(3): 233-275 (1995).

157. Michel, P., Commenges, D., Dartigues, J.F., Gagnon, M. et le Paquid Research Group. Study of the relationship between Alzheimer's disease and aluminium in drinking water [abstract n° 47]. Neurobiol. Aging, 11: 264 (1990).

158. Jacqmin, H., Commenges, D., Letenneur, L., Barberger-Gateau, P. et Dartigues, J.-F. Components of drinking water and risk of cognitive impairment in the elderly. Am. J. Epidemiol., 139(1): 48-57 (1994).

159. Jacqmin-Gadda, H., Commenges, D., Letenneur, L. et Dartigues, J.F. Silica and aluminum in drinking water and cognitive impairment in the elderly. Epidemiology, 7: 281-285 (1996).

160. Taylor, G.A., Newens, A.J., Edwardson, J.A., Kay, D.W.K. et Forster, D.P. Alzheimer's disease and the relationship between silicon and aluminium in water supplies in northern England. J. Epidemiol. Commun. Health, 49: 323-324 (1995).

161. Canadian Study of Health and Aging. The Canadian Study of Health and Aging: Risk factors for Alzheimer's disease in Canada. Neurology, 44: 2073-2080 (1994).

162. Heyman, A., Wilkinson, W.E., Stafford, J.A., Helms, M.J., Sigmon, A.H. et Weinberg, T. Alzheimer's disease: a study of epidemiological aspects. Ann. Neurol., 15: 335-341 (1984).

163. Rifat, S.L., Eastwood, M.R., Crapper McLachlan, D.R. et Corey, P.N. Effect of exposure of miners to aluminium powder. Lancet, 336: 1162-1165 (1990).

164. Bast-Pettersen, R., Drablos, P.A., Goffeng, L.O., Thomassen, Y. et Torres, C.G. Neuropsychological deficit among elderly workers in aluminum production. Am. J. Ind. Med., 25: 649-662 (1994).

165. Mur, J.M., Moulin, J.J., Meyer-Bisch, C., Massin, N., Coulon, J.P. et Loulergue, J. Mortality of aluminium reduction plant workers in France. Int. J. Epidemiol., 16(2): 257-264 (1987).

166. Thériault, G., Tremblay, C., Cordier, S. et Gingras, S. Bladder cancer in the aluminium industry. Lancet, i: 947-950 (1984).

167. Hicks, J.S., Hackett, D.S. et Sprague, G.L. Toxicity and aluminium concentration in bone following dietary administration of two sodium aluminium phosphate formulations in rats. Food Chem. Toxicol., 25(1): 533-538 (1987).

168. Gómez, M., Domingo, J.L., Llobet, J.M., Tomás, J.M. et Corbella, J. Short-term oral toxicity study of aluminium in rats. Arch. Farmacol. Toxicol., 12: 145-151 (1986).

169. Greger, J.L., Gum, E.T. et Bula, E.N. Mineral metabolism of rats fed various levels of aluminum hydroxide. Biol. Trace Element Res., 9: 67-77 (1986).

170. Greger, J.L., Bula, E.N. et Gum, E.T. Mineral metabolism of rats fed moderate levels of various aluminum compounds for short periods of time. J. Nutr., 115: 1708-1716 (1985).

171. Domingo, J.L., Llobet, J.M., Gómez, M., Tomás, J.M. et Corbella, J. Nutritional and toxicological effects of short-term ingestion of aluminum by the rat. Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol., 56(3): 409-419 (1987).

172. Pettersen, J.C., Hackett, D.S., Zwicker, G.M. et Sprague, G.L. Twenty-six week toxicity study with KASAL® (basic sodium aluminum phosphate) in beagle dogs. J. Environ. Geochem. Health, 12(1/2): 121-123 (1990).

173. Schroeder, H.A. et Mitchener, M. Life-term studies in rats: effects of aluminum, barium, beryllium, and tungsten. J. Nutr., 105: 421-427 (1975).

174. Schroeder, H.A. et Mitchener, M. Life-term effects of mercury, methylmercury and nine other trace metals on mice. J. Nutr., 105: 452-458 (1975).

175. Kanematsu, N., Hara, M. et Kada, T. Rec assay and mutagenicity studies on metal compounds. Mutat. Res., 77: 109-116 (1980).

176. Léonard, A. et Gerber, G.B. Mutagenicity, carcinogenicity and teratogenicity of aluminium. Mutat. Res., 196: 247-257 (1988).

177. Marzin, D.R. et Phi, H.V. Study of mutagenicity of metal derivatives with *Salmonella typhimurium* TA 102. Mutat. Res., 155: 49-51 (1985).

178. Leonard, A. et Leonard, E.D. Mutagenic and carcinogenic potential of aluminium and aluminium compounds. Toxicol. Environ. Chem., 23: 27-31 (1989).

179. Crapper McLachlan, D.R. Aluminum neurotoxicity: criteria for assigning a role in Alzheimer's disease. Dans: Environmental chemistry and toxicology of aluminum. T.E. Lewis (dir. de publ.). Lewis Publishers, Chelsea, MI (1989).

180. Roy, A.K., Talukder, G. et Sharma, A. Effects of aluminum sulphate on human leukocyte chromosomes *in vitro*. Mutat. Res., 244: 179-184 (1990).

181. Dixon, R.L., Sherins, R.J. et Lee, I.P. Assessment of environmental factors affecting male fertility. Environ. Health Perspect., 30: 53-68 (1979).

182. McCormack, K.M., Ottosen, L.D., Sanger, V.L., Sprague, S., Mayor, G.H. et Hook, J.B. Effect of prenatal administration of aluminum and parathyroid hormone on fetal development in the rat. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 161: 74-77 (1979).

183. Domingo, J.L., Paternain, J.L., Llobet, J.M. et Corbella, J. Effects of oral aluminum administration on perinatal and postnatal development in rats. Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol., 57(1): 129-132 (1987).

184. Gomez, M., Bosque, M.A., Domingo, J.L., Llobet, J.M. et Corbella, J. Evaluation of the maternal and developmental toxicity of aluminum from high doses of aluminum hydroxide in rats. Vet. Hum. Toxicol., 32(6): 545-548 (1990).

185. Gomez, M., Domingo, J.L. et Llobet, J.M. Developmental toxicity evaluation of oral aluminum in rats: influence of citrate. Neurotoxicol. Teratol., 13: 323-328 (1991).

186. Colomina, M.T., Gómez, M., Domingo, J.L., Llobet, J.M. et Corbella, J. Concurrent ingestion of lactate and aluminum can result in developmental toxicity in mice. Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol., 77(1): 95-106 (1992).

187. Colomina, M.R., Gómez, M., Domingo, J.L. et Corbella, J. Lack of maternal and developmental toxicity in mice given high doses of aluminium hydroxide and ascorbic acid during gestation. Pharmacol. Toxicol., 74: 236-239 (1994).

188. Domingo, J.L., Gómez, M., Bosque, M.A. et Corbella, J. Lack of teratogenicity of aluminum hydroxide in mice. Life Sci., 45: 243-247 (1989).

189. Ondreička, R., Ginter, E. et Kortus, J. Chronic toxicity of aluminium in rats and mice and its effects on phosphorus metabolism. Br. J. Ind. Med., 23: 305-312 (1966).

190. Cranmer, J.M., Wilkins, J.D., Cannon, D.J. et Smith, L. Fetal-placental-maternal uptake of aluminum in mice following gestational exposure: effect of dose and route of administration. Neurotoxicology, 7(2): 601-608 (1986).

191. Donald, J.M., Golub, M.S., Gershwin, M.E. et Keen, C.L. Neurobehavioral effects in offspring of mice given excess aluminum in diet during gestation and lactation. Neurotoxicol. Teratol., 11: 345-351 (1989).

192. Golub, M.S., Keen, C.L. et Gershwin, M.E. Neurodevelopmental effect of aluminum in mice: fostering studies. Neurotoxicol. Teratol., 14: 177-182 (1992).

193. Golub, M.S., Han, B., Keen, C.L. et Gershwin, M.E. Developmental patterns of aluminum in mouse brain and effects of dietary aluminum excess on manganese deficiency. Toxicology, 81: 33-47 (1993).

194. Muller, G., Burnel, D., Gery, A. et Lehr, P.R. Element variations in pregnant and nonpregnant female rats orally intoxicated by aluminum lactate. Biol. Trace Element Res., 39: 211-219 (1993).

195. Cutrufo, C., Caroli, S., Delle Femmine, P., Ortolani, E., Palazzesi, S., Violante, N., Zapponi, G.A. et Loizzo, A. Experimental aluminium encephalopathy: quantitative EEG analysis of aluminium bioavailability. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 47: 204-206 (1984).

196. Fleming, J. et Joshi, J.G. Ferritin: isolation of aluminum-ferritin complex from brain. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 84: 7866-7870 (1987).

197. Commissaris, R.L., Cordon, J.J., Sprague, S., Keiser, J., Mayor, G.H. et Rech, R.H. Behavioral changes in rats after chronic aluminum and parathyroid hormone administration. Neurobehav. Toxicol. Teratol., 4: 403-410 (1982).

198. Cherroret, G., Bernuzzi, V., Desor, D., Hutin, M.-F., Burnel, D. et Lehr, P.R. Effects of postnatal aluminum exposure on choline acetyltransferase activity and learning abilities in the rat. Neurotoxicol. Teratol., 14: 259-264 (1992).

199. Yen-Koo, H.C. The effect of aluminum on conditioned avoidance response (CAR) in mice. Toxicol. Ind. Health, 8(1/2): 1-7 (1992).

200. Domingo, J.L., Llorens, J., Gómez, M., Sanchez, D.J., Llobet, J.M. et Corbella, J. Effects of aluminum ingestion on behavior in young, adult, and old rats. Toxicologist, 15(1): 311 (1995).

201. Golub, M.S., Han, B., Keen, C.L., Gershwin, M.E. et Tarara, R.P. Behavioral performance of Swiss Webster mice exposed to excess dietary aluminum during development or during development and as adults. Toxicol. Appl. Pharmacol., 133: 64-72 (1995).

202. Muller, G., Bernuzzi, V., Desor, D., Hutin, M.-F., Burnel, D. et Lehr, P.R. Developmental alterations in offspring of female rats orally intoxicated by aluminum lactate at different gestation periods. Teratology, 42: 253-261 (1990).

203. Bernuzzi, V., Desor, D. et Lehr, P.R. Effects of prenatal aluminum exposure on neuromotor maturation in the rat. Neurobehav. Toxicol. Teratol., 8: 115-119 (1986).

204. Golub, M.S., Gershwin, M.E., Donald, J.M., Negri, S. et Keen, C.L. Maternal and developmental toxicity of chronic aluminum exposure in mice. Fundam. Appl. Toxicol., 8: 346-357 (1987).

205. Anderson, B.J., Nash, S.M., Richard, M., Dungan, D.S. et Davis, S.F. Prenatal exposure to aluminum or stress: II. Behavioral and performance effects. Bull. Psychon. Soc., 23(6): 524-526 (1985).